

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DEGRADACIÓN FOTOCATALÍTICA DE FÁRMACOS  
DE UN EFLUENTE HOSPITALARIO: IDENTIFICACIÓN DE  
LOS INTERMEDIARIOS Y SUBPRODUCTOS DE REACCIÓN**

**POR**

**RAFAEL HERNÁNDEZ TENORIO**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN  
EN QUÍMICA ANALÍTICA AMBIENTAL**

**DICIEMBRE, 2 0 2 0**

# **DEGRADACIÓN FOTOCATALÍTICA DE FÁRMACOS DE UN EFLUENTE HOSPITALARIO: IDENTIFICACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS Y SUBPRODUCTOS DE REACCIÓN**

## **Comité de Tesis**

---

**Dra. Ma. Araceli Hernández Ramírez**  
Directora de Tesis

---

**Dr. Adolfo Caballero Quintero**  
Secretario

---

**Dra. María de Lourdes Maya Treviño**  
Primer Vocal

---

**Dra. Norma Alicia Ramos Delgado**  
Segundo Vocal

---

**Dr. Eugenio Hernández Fernández**  
Tercer Vocal 3

---

**Dr. Jorge Luis Guzmán Mar**  
Suplente

## **DEDICATORIA**

Siempre para y por ustedes

(Jefe, Doña Mary, Jetza, Cris, Sol, Uri, Pipo)

## **ÁREA DE TRABAJO**

El presente trabajo de investigación fue desarrollado en el Laboratorio de Fotocatálisis y Electroquímica Ambiental del Departamento de Química Analítica Ambiental de la Facultad de Ciencias Químicas, U.A.N.L. bajo la dirección general de la Dra. Aracely Hernández Ramírez y del co-director Dr. Jorge Luis Guzmán Mar.



## **AGRADECIMIENTOS**

- A mi familia.....Siempre y por siempre Gracias
- Al CONACYT por la beca otorgada para estudios de posgrado (No. de becario: 297347).
- A la Universidad Autónoma de Nuevo León por la oportunidad de cursar el Doctorado Ciencias con especialidad en Química Analítica Ambiental.
- A la Facultad de Ciencias Químicas por las facilidades para el elaboración del trabajo experimental durante los 3 años de estudios.
- A la Dra. Aracely Hernández Ramírez, por aceptarme en su grupo de trabajo. Gracias totales.
- Al Helmholtz Center for Environmental Research-UFZ, en Leipzig, Alemania por la estancia de investigación.
- A la Dra. Monika Moeder, su nobleza, comprensión y ayuda fueron de gran importancia para la culminación de este proyecto. Gracias Dra.
- Al Dr. Jorge Luis Guzmán Mar por todos sus consejos y ayuda en el trabajo experimental de esta investigación. Gracias doc.
- A la Dra. Minerva y Dra. Lulú por escucharme siempre. A la Dra. Norma Ramos por su gran ayuda. A el Dr. Jacinto Hernández por su ayuda con todos los reactivos y equipos en el laboratorio.
- A Diana, por hacer de mi estancia muy placentera. Gracias Chaparrita.
- A Jhonas por hacerte sentir como en casa. Gracias mijo.

## TABLA DE CONTENIDO

Sección	Página
AGRADECIMIENTOS .....	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE TABLAS .....	XII
NOMENCLATURA .....	XIV
RESUMEN .....	XVI
ABSTRACT .....	XVII

### Capítulo 1 Introducción

1.1 Recursos hídricos .....	1
1.2 Marco teórico .....	3
1.2.1 Muestreo en efluentes de agua residual.....	3
1.2.2 Extracción en fase sólida (EFS) .....	4
1.2.3 Determinación de fármacos en medio acuoso .....	6
1.2.4 Fotocatálisis Heterogénea .....	9
1.3 Antecedentes .....	16
1.3.1 Determinación de fármacos en agua residual hospitalaria .....	16
1.3.2 Degradación de fármacos a través de PAO .....	17
1.3.3 Degradación de mezclas de fármacos .....	19
1.3.4 Detección de intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos.....	23
1.4 Análisis crítico de la literatura .....	29
1.5 Hipótesis .....	30
1.6 Objetivos .....	30

### Capítulo 2 Metodología Experimental

2.1 Materiales y reactivos .....	32
2.2 procedimientos experimentales .....	33
2.3 Síntesis sol-gel del ZnO y ZnO-F11.....	33
2.4 Caracterización de los materiales sintetizados.....	34
2.4.1 Espectroscopia UV-Vis con reflectancia difusa .....	35
2.4.2 Difracción de rayos X (DRX).....	36
2.4.3 Microscopía electrónica de barrido .....	37
2.4.4 Determinación de fluoruro en los catalizadores.....	38
2.5 Determinación de fármacos por LC-MS/MS .....	40
2.5.1 Muestreo del EH .....	40
2.5.1 Tratamiento y caracterización de las muestras .....	40
2.5.3 Extracción en fase sólida (EFS).....	42

2.5.4 Análisis LC-MS/MS .....	42
2.5.5 Validación del método analítico .....	30
2.6 Degradación fotocatalítica de los fármacos .....	47
2.6.1 Método cromatográfico (HPLC-DAD) para el monitoreo de los fármacos ..	47
2.6.2 Evaluación de la actividad fotocatalítica de los catalizadores durante la degradación de una mezcla de fármacos .....	48
2.7 Detección de los intermediarios de reacción .....	49

### **Capítulo 3 Caracterización de los materiales ZnO y ZnO-F11**

3.1 Espectroscopia UV-Vis con reflectancia difusa .....	51
3.2 Difracción de rayos X (DRX).....	53
3.3 Microscopía electrónica de barrido .....	55
3.4 Determinación de fluoruro en los catalizadores.....	58

### **Capítulo 4 Determinación de fármacos en las muestras de agua residual hospitalaria**

4.1 Análisis fisicoquímico de las muestras de agua residual recolectadas de un hospital público del área metropolitana de Monterrey .....	60
4.2 Determinación de fármacos .....	62
4.2.1 Análisis LC-MS/MS .....	62
4.2.2 Validación del método analítico .....	69
4.2.3 Análisis cuantitativo de los fármacos detectados .....	72

### **Capítulo 5 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos**

5.1 Implementación del método por HPLC-DAD para el monitoreo de la concentración de los 10 fármacos durante su degradación fotocatalítica .....	76
5.2 Evaluación de la degradación de la mezcla de fármacos utilizando los catalizadores ZnO sol-gel y ZnO-F11 .....	78
5.2.1 Pruebas control.....	78
5.2.1.1 Fotólisis.....	78
5.2.1.2 Adsorción de los fármacos en los catalizadores.....	81
5.3 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos .....	83

### **Capítulo 6 Detección de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de los fármacos con ZnO y ZnO-F11**

6.1 Enalapril (ENL).....	99
6.2 Metformina (MET).....	103
6.3 Isoniazida (ISA).....	107
6.4 Atenolol (ATE).....	110
6.5 Acetaminofén (ACT) .....	114
6.6 Cafeína (CFA).....	115

6.7 Sulfametoxazol (SML).....	118
6.8 Naproxeno (NPX).....	122
6.9 Losartán (LST).....	124
6.10 Oxcarbazepina (OXC).....	128
6.11 Análisis de los intermediarios de reacción detectados .....	131
6.12 Productos de transformación durante la mezcla de fármacos.....	146

## **Capítulo 7 Conclusiones**

7.1 Conclusiones .....	153
7.2 Trabajo a futuro.....	157
7.3 Referencias.....	158
7.4 Anexos .....	169

# Índice de Figuras

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
<b><u>Capítulo 1 Introducción</u></b>	
1.1 Etapas del proceso de EFS .....	4
1.2 Esquema de un analizador de masas con triple cuadrupolo .....	8
1.3 Mecanismo de formación del par $e^-h^+$ en la superficie del catalizador .....	10
1.4 Fases cristalinas del ZnO .....	13
1.5 Diagrama de un semiconductor cuando se incorpora un dopante .....	14
1.6 Determinación de fármacos en EH en el mundo .....	16
1.7 Fármacos con mayor detección en diferentes EH en el mundo .....	17
1.8 PAO reportados en la degradación de fármacos.....	18
1.9 Resultados de la degradación de mezclas de fármacos por FH .....	20
1.10 Mecanismo de la degradación fotocatalítica de sulfametoxazol.....	24
1.11 Mecanismo de la degradación fotocatalítica de trimetopin.....	17
1.12 Intermediarios de degradación de metronidazol, atenolol y clorpromazina.....	27
<b><u>Capítulo 2 Metodología Experimental</u></b>	
2.1 Procedimientos experimentales durante el estudio de la degradación fotocatalítica de fármacos detectados en un EH. ....	33
<b><u>Capítulo 3 Caracterización de los materiales ZnO y ZnO-F11</u></b>	
3.1 Gráfica de la función Kubelka Munk vs energía para los materiales ZnO comercial, ZnO, ZnO-F11. ....	52
3.2 Difractogramas de los catalizadores ZnO comercial, ZnO y ZnO-F11 .....	53
3.3 Imágenes de SEM de los materiales ZnO comercial, ZnO y ZnO-F11.....	56
3.4 Espectro de emisión del material ZnO-F11. ....	57
3.5 Curva de calibración del fluoruro a través del espectrofotómetro UV-Vis. ....	58
<b><u>Capítulo 4 Determinación de fármacos en las muestras de agua residual hospitalaria</u></b>	
4.1 Cromatogramas durante el análisis MRM, grupo 1 y 2 .....	67
4.2 Cromatogramas durante el análisis MRM, grupo 3 y 4 .....	67
4.3 Efectos de matriz (supresión de señal) de los fármacos de estudio en el agua residual hospitalaria .....	69
<b><u>Capítulo 5 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos</u></b>	
5.1 Separación cromatográfica de los 10 fármacos .....	77

5.2 Fotólisis de la mezcla de fármacos.....	79
5.3 Seguimiento del COT de la mezcla de fármacos durante el proceso de fotólisis solar .....	81
5.4 Adsorción de los fármacos en los catalizadores.....	82
5.5 Diagrama de la atracción electrostática entre el ENL y la superficie de los catalizadores ZnO and ZnO-F11 a pH 8.....	83
5.6 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos con ZnO .....	84
5.7 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos con ZnO-F11 .....	85
5.8 Mineralización de la mezcla de fármacos con ZnO y ZnO-F11 .....	87
5.9 Reacción fotocatalítica del enalapril con ZnO y ZnO-F11 .....	88
5.10 Reacción fotocatalítica de metformina e isoniazida con ZnO y ZnO-F11....	89
5.11 Reacción fotocatalítica de atenolol y acetaminofén con ZnO y ZnO-F11....	90
5.12 Reacción fotocatalítica de cafeína y sulfametoxazol con ZnO y ZnO-F11 ..	91
5.13 Reacción fotocatalítica de naproxeno y losartán con ZnO y ZnO-F11 .....	92
5.14 Reacción fotocatalítica de oxcarbazepina con ZnO y ZnO-F11 .....	93

## **Capítulo 6 Detección de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de los fármacos con ZnO y ZnO-F11**

6.1 Seguimiento de intermediarios de reacción del ENL .....	100
6.2 Reacción general de la formación de intermediarios hidroxilados durante la degradación fotocatalítica de compuestos orgánicos. ....	101
6.3 Ruta de la degradación fotocatalítica del ENL con ZnO-F11 .....	102
6.4 Seguimiento de intermediarios de reacción de la MET .....	103
6.5 Ruta de la degradación fotocatalítica de la MET con ZnO-F11 .....	105
6.6 Interacción de los intermediarios de reacción de la MET .....	107
6.7 Seguimiento de intermediarios de reacción de la ISA.....	108
6.8 Ruta de la degradación fotocatalítica de la ISA con ZnO-F11 .....	109
6.9 Seguimiento de intermediarios de reacción del ATE .....	110
6.10 Ruta de la degradación fotocatalítica del ATE con ZnO-F11 .....	113
6.11 Seguimiento de intermediarios de reacción del ACT.....	114
6.12 Ruta de la degradación fotocatalítica del ACT con ZnO-F11 .....	115
6.13 Seguimiento de intermediarios de reacción de la CFA.....	116
6.14 Ruta de la degradación fotocatalítica de la CFA con ZnO-F11 .....	118
6.15 Seguimiento de intermediarios de reacción del SML.....	119
6.16 Ruta de la degradación fotocatalítica del SML con ZnO-F11 .....	121
6.17 Seguimiento de intermediarios de reacción de I NPX .....	122
6.18 Ruta de la degradación fotocatalítica del NPX con ZnO-F11 .....	123
6.19 Seguimiento de intermediarios de reacción del LST .....	124
6.20 Ruta de la degradación fotocatalítica del LST con ZnO-F11 .....	127
6.21 Seguimiento de intermediarios de reacción de la OXC .....	128
6.22 Ruta de la degradación fotocatalítica de la OXC con ZnO-F11.....	131
6.23 Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica de 8 de los 10 fármacos con ZnO y ZnO-F11. ....	133
6.24 Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica en 8 de los 10 fármacos evaluados .....	135

6.25 Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica en 8 de los 10 fármacos evaluados .....	136
6.26 Intermediarios detectados durante la fragmentación molecular en 9 de los 10 fármacos evaluados durante el proceso fotocatalítico con ZnO-F11 .....	138
6.27 Intermediarios formados por fragmentación molecular durante la degradación fotocatalítica en 9 de los 10 fármacos evaluados .....	141
6.28 Intermediarios formados por fragmentación molecular durante la degradación fotocatalítica en 9 de los 10 fármacos evaluados .....	142
6.29 Intermediarios formados durante reacciones intramoleculares de los fármacos MET y OXC durante el proceso fotocatalítico con ZnO y ZnO-F11 ...	143
6.30 Intermediarios formados por ciclaciones intramoleculares durante la degradación fotocatalítica de la MET y OXC .....	145
6.31 Análisis cromatográfico utilizando el sistema LC-ESI-MS/MS durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO .....	147
6.32 Análisis cromatográfico utilizando el sistema LC-ESI-MS/MS durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO-F11 .....	148
6.15 Seguimiento de intermediarios de reacción del SML.....	119

## Índice de Tablas

Tabla	Página
<b><u>Capítulo 2 Metodología Experimental</u></b>	
2.1 Lista de reactivos .....	32
2.2 Equipos y material .....	32
2.3 Condiciones de la digestión por microondas .....	39
2.4 Fármacos seleccionados para su determinación en las muestras recolectas del EH .....	44
<b><u>Capítulo 3 Caracterización de los materiales ZnO y ZnO-F11</u></b>	
3.1 Valores de la $E_g$ para ZnO comercial y catalizadores sintetizados .....	52
3.2 Tamaño de cristalito de los catalizadores sintetizados .....	54
3.3 Área superficial del ZnO comercial y los materiales sintetizados .....	57
3.4 Porcentaje de fluoruro incorporado obtenido aplicando el método zirconilo-SPANDS .....	59
<b><u>Capítulo 4 Determinación de fármacos en las muestras de agua residual hospitalaria</u></b>	
4.1 Análisis fisicoquímico de las muestras de agua residual del EH .....	60
4.2 Fármacos detectados en las muestras recolectas del EH .....	63
4.3 Configuraciones específicas MS/MS para los 16 fármacos de estudio .....	66
4.4 Parámetros de validación del método LC-MS/MS implementado para la determinación de fármacos en agua residual hospitalaria .....	71
4.5 Concentraciones de los fármacos determinados en el agua residual hospitalaria .....	72
4.6 Concentraciones de los fármacos detectados en agua residual hospitalaria en otras regiones de México .....	60
<b><u>Capítulo 5 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos</u></b>	
5.1 Condiciones de elución de la mezcla de 10 fármacos .....	76
5.2 Parámetros analíticos de la elución de 10 fármacos por HPLC-DAD .....	78
5.3 Degradación por fotólisis de MET, ISA, ATE, ACT, CFA y LST .....	79
5.4 Porcentajes de mineralización de los 10 fármacos durante su degradación fotocatalítica con ZnO sol-gel y ZnO-F11 .....	94
<b><u>Capítulo 6 Detección de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de los fármacos con ZnO y ZnO-F11</u></b>	
6.1 Porcentajes de degradación durante la degradación individual de los fármacos con ZnO y ZnO-F11 a 60 min de reacción .....	96



6.2 Productos de transformación detectados durante la degradación fotocatalítica individual de los 10 fármacos .....	97
6.3 Valores de pKa de los intermediarios de reacción de la MET .....	106
6.4 Porcentajes de degradación durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO y ZnO-F11 a 60 min de reacción.....	149
6.5 Principales intermediarios de reacción detectados durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos .....	150

## NOMENCLATURA

ACT	Acetaminofén
ATE	Atenolol
CE	Contaminantes Emergentes
CFA	Cafeína
CL	Cromatografía líquida
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
COT	Carbono orgánico total
DAD	Detector de arreglo de diodos
$e^-$	Electrón
$e^- - h^+$	Par electrón-hueco
EFS	Extracción en fase sólida
E <sub>g</sub>	Energía de banda prohibida
EH	Efluentes de hospital
ENL	Enalapril
FH	Fotocatálisis heterogénea
$h^+$	Hueco
HLB	Balance hidrofílico-lipofílico
HO <sup>•</sup>	Radical hidroxilo
ISA	Isoniazida
L	Litro
LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada con detección por espectrometría de masas
LST	Losartán

<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MET	Metformina
MRM	Monitoreo de reacción múltiple
MRS	Monitoreo de reacción selectiva
MS	Espectrometría de masas
MS/MS	Espectrometría de masas acoplada con triple cuadrupolo
ng	Nanogramo
nm	Nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
NPX	Naproxeno
OXC	Oxcarbazepina
PAO	Procesos avanzados de oxidación
PT	Productos de transformación
PTAR	Plantas de tratamiento de agua residual
Q <sub>1,2,3</sub>	Cuadrupolo
SIM	Monitoreo de ion selectivo
SML	Sulfametoxazol
μg	Microgramo

## RESUMEN

Los fármacos pertenecen a la clase de contaminantes emergentes (CE) más comúnmente detectados en agua residual, particularmente, en efluentes hospitalarios (EH). En este trabajo, se realizó la determinación de fármacos presentes en agua residual hospitalaria en dos diferentes periodos de muestreo (mayo 2017 y marzo 2018) de un hospital público de la Cd. de Monterrey, N.L. Posteriormente, se aplicó la fotocátalisis heterogénea (FH) para la degradación de una mezcla de los fármacos detectados en mayor concentración, utilizando los catalizadores ZnO y ZnO dopado con ion  $F^-$  al 11% en peso. En el agua residual, 11 fármacos fueron cuantificados en el rango de concentraciones de 0.16 a 51.22  $\mu g L^{-1}$ . Durante la degradación fotocatalítica de una mezcla de 10 fármacos, naproxeno, sulfametoxazol y enalapril se degradaron completamente con el material ZnO mientras que los otros 7 fármacos fueron degradados entre 30 y 95%. El losartán y los 3 fármacos anteriores se degradaron 100% con el ZnO modificado con  $F^-$ , mientras que los otros 6 se degradaron entre 50 y 95% con este catalizador. El grado de mineralización de la mezcla fue semejante (32%-34%) con ambos materiales. La detección de los principales intermediarios de reacción con ambos catalizadores, se realizó a 60 min de reacción con radiación solar simulada. La formación de los principales intermediarios de reacción con ambos materiales fue similar, siendo formados por 3 principales procesos de degradación; hidroxilación, fragmentación y ciclación intramolecular. Los principales intermediarios de reacción detectados para cada fármaco degradado de forma individual, también fueron identificados durante el monitoreo de la reacción de degradación de los 10 fármacos en mezcla.

## ABSTRACT

Pharmaceuticals belongs to class of emerging contaminants (EC) most commonly detected in wastewater, particularly, in hospital effluents. In this work, was conducted the pharmaceuticals determination in hospital wastewater in two different sampling periods (may 2017 and march 2018) of a public hospital in the city of Monterrey, N.L. Subsequently, heterogeneous photocatalysis was applied for the degradation of a mixture of the detected pharmaceuticals in higher concentrations, using ZnO and ZnO modified by the incorporation of fluorine 11 wt.% catalysts. In the wastewater, eleven pharmaceuticals were quantified in concentrations ranged from 0.16 a 51.22  $\mu\text{g L}^{-1}$ . During photocatalytic degradation of a mixture of ten pharmaceuticals, the naproxen, sulfamethoxazole and enalapril were completely removed with the ZnO catalyst, while that the other seven drugs were degraded ranged from 30 and 90%. Losartan and the three pharmaceuticals previous were completely removed with ZnO modified with  $\text{F}^-$ , while than the other six were degraded ranged from 50 and 95% with this catalyst. The degree of mineralization was similar (32%-34%) with both catalysts. The detection of the reaction intermediates main was conducted with simulated solar radiation. The formation of the reaction intermediates was similar with both catalysts, being formed by three degradation processes main: hydroxylation, fragmentation and intramolecular cyclization. The reaction intermediates main detected for each degraded pharmaceutical of individually form, also were identified during the monitoring of the degradation reaction of the ten pharmaceuticals in mixture.

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1 Recursos hídricos

La conservación de los recursos hídricos es uno de los retos más importantes en el mundo, tanto por su amplio uso en todas las actividades humanas como por su creciente contaminación originada a partir del vertido directo de efluentes de agua residual (doméstico, industrial, hospitalario, ganadero, etc.) en los cuerpos de agua. La poca información acerca del origen y cantidad de contaminantes transportados y depositados en efluentes de agua residual, ha generado incertidumbre respecto al riesgo que puede representar durante sus diferentes interacciones ambientales con la flora y fauna acuática e incluso con los seres humanos. El monitoreo de contaminantes en diferentes cuerpos de agua ha permitido la identificación de una nueva clase de contaminantes a niveles de concentraciones de  $\mu\text{g L}^{-1}$  y  $\text{ng L}^{-1}$ , éstos son conocidos como contaminantes emergente (CE). Los fármacos pertenecen a la clase de CE, por su amplio uso en cualquier sector de la sociedad, son los más comúnmente detectados en agua residual y cuerpos de agua, son los CE que mayormente se han estudiado en los últimos años [1-3]. En este contexto, los efluentes de hospitales (EH) son una de las principales fuentes puntuales de suministro de fármacos en cuerpos de agua. La degradación incompleta de éstos en las diferentes plantas de tratamiento de agua residual (PTAR), así como un nulo tratamiento de los EH, permiten que diversas concentraciones de fármacos

puedan ser vertidas directamente en cuerpos de agua, promoviendo un desequilibrio ambiental en los diferentes ecosistemas acuáticos. Por lo tanto, es necesaria la implementación de procesos eficientes para realizar la degradación y mineralización de los CE. Al respecto, los Procesos Avanzados de Oxidación (PAO), son capaces de realizar la degradación y mineralización completa de contaminantes orgánicos a través de especies con alto poder de oxidación como el radical hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ). Entre los PAO, la fotocatálisis heterogénea (FH), induce la generación del radical  $\text{HO}^\bullet$  a través de un material semiconductor que se activa con una fuente de radiación UV o visible. Una de sus principales ventajas es la degradación y mineralización completa de una amplia gama de contaminantes orgánicos en medio acuoso, presentando como característica la oxidación de contaminantes a bajas concentraciones [4].

En este trabajo de investigación se realizó la recolección de muestras de agua residual de las descargas de un hospital público de la Cd. de Monterrey en dos periodos de muestreo (mayo 2017 y marzo 2018) para determinar los fármacos presentes a través del análisis por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). Además se aplicó la FH para degradar la mezcla de fármacos previamente determinados, utilizando los catalizadores ZnO y ZnO modificado con 11% del ion  $\text{F}^-$  (ZnO-F11), los cuales fueron sintetizados a través del método sol gel. El monitoreo de la reacción se realizó por cromatografía líquida con detector de arreglo de diodos (DAD) y la mineralización por determinación del carbono orgánico total (COT). Además, la identificación de los intermediarios de reacción se realizó a través del sistema

LC-MS/MS. La identificación de los intermediarios de reacción permite generar conocimiento sobre la degradación fotocatalítica de los fármacos detectados en el agua residual hospitalaria, así como de los posibles mecanismos involucrados en la degradación de una mezcla de fármacos.

## **1.2 Marco Teórico**

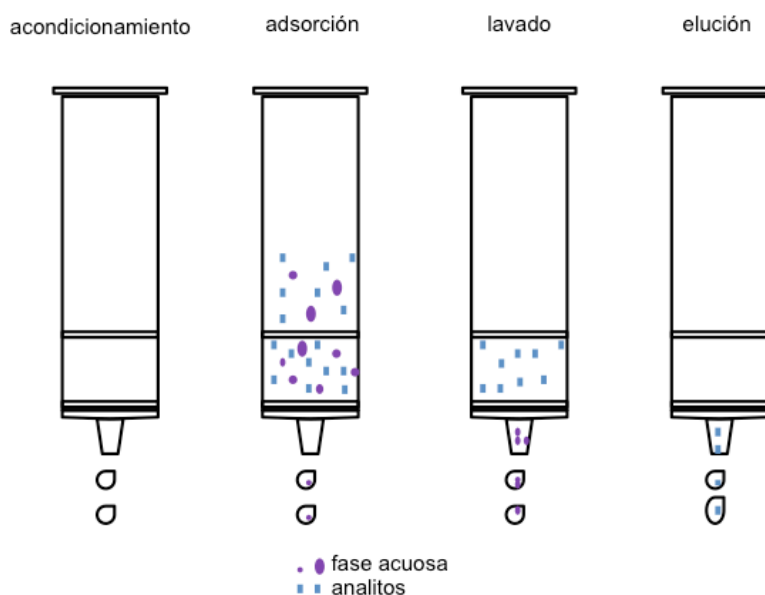
### **1.2.1 Muestreo de efluentes de agua residual**

El principal objetivo de un muestreo ambiental es obtener una muestra homogénea y representativa del sitio de muestreo [5]. Durante el monitoreo de fármacos, el tipo de muestreo, puntos, tipos de muestreo y volumen de muestra, son ajustados de acuerdo al objetivo de cada una de las investigaciones, por lo que no se hace referencia a una normatividad internacional vigente respecto a la metodología del muestreo. En un estudio previo realizado por Ort *et al.*, (2010) [6], revisaron ochenta y siete publicaciones relacionadas con el muestreo de fármacos y productos de aseo personal de diferentes alcantarillas y efluentes de agua de PTAR, reportando que < 5% de los estudios consideraban una normatividad internacional para el diseño del método de muestreo. Sólo el 11% de los estudios proporcionaron alguna justificación para la elección del tipo de muestreo. En particular, en México, una referencia nacional de la metodología del muestreo, es la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-1996 [7], la cual hace referencia específicamente a la NOM-AA-003-1980 [8], ésta establece los lineamientos generales y recomendaciones para muestrear descargas de aguas residuales en México.



### 1.2.2 Tratamiento de las muestras por Extracción en fase sólida (EFS)

El proceso de EFS es un método de preparación de muestras capaz de realizar la concentración y depuración de analitos en medio acuoso a través de un cartucho constituido por un sorbente en fase sólida, seguido por la elución de los analitos con un solvente apropiado para su análisis final [9]. El mecanismo de retención incluye fase reversa, fase normal e intercambio iónico. El proceso está constituido por cuatro etapas (**Figura 1.1**): acondicionamiento, adsorción, depurado o lavado y elución.



**Figura 1.1** Etapas del proceso de EFS [9].

Acondicionamiento: un solvente pasa a través del cartucho, impregnándolo y solvatando los grupos funcionales del sorbente. El aire presente en el cartucho es removido y los espacios vacíos son ocupados por el solvente. Regularmente, el solvente de acondicionamiento es metanol, seguido

de agua. El metanol seguido de agua activa el cartucho en orden para el mecanismo de adsorción.

Adsorción de los analitos en el sorbente: la muestra se aplica en el cartucho por gravedad, bombeo o aspiración a vacío. Es importante que el mecanismo de retención mantenga al analito en el cartucho mientras se agrega la muestra. Los mecanismos de retención involucran fuerzas de Van der Waals. Durante esta etapa de adsorción, el analito es concentrado en el sorbente. Algunos de los componentes de la matriz pueden ser retenidos y otros pueden pasar, proporcionando una purificación de los analitos.

Depurado o lavado del cartucho de interferencias: el lavado eliminará la matriz de la muestra de los espacios intersticiales del cartucho, reteniendo sólo los analitos de interés. Si la matriz de la muestra fue acuosa, se puede utilizar una solución tampón o una mezcla agua-solvente. Si la muestra fue disuelta en un solvente orgánico, el solvente de lavado puede ser el mismo de la muestra.

Elución: los analitos adsorbidos en el sorbente, con un apropiado solvente, interrumpe la interacción analito-sorbente, resultando en la elución del analito.

En la identificación y determinación de fármacos, los cartuchos más utilizados durante el tratamiento son los constituidos por un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el sorbente. La versatilidad y eficiencia que los caracteriza es

atribuida a que el sorbente está constituido por un balance de dos polímeros, el N-vinilpirrolidona (polar) y divinilbenceno (no-polar), atribuyendo una buena habilidad para la interacción con moléculas polares y no-polares, permitiendo mayor eficiencia en la extracción y recuperación de fármacos en un amplio rango de polaridades y valores de pH. Otra cualidad es su capacidad de recuperación de fármacos de distinta naturaleza: ácidos, básicos y neutros [10].

### **1.2.3 Determinación de fármacos en medio acuoso**

La cromatografía líquida (CL) es la técnica analítica de elección en la separación de compuestos orgánicos en mezclas acuosas [11]. El principio del método analítico se basa en la separación de los analitos de una mezcla a través de un proceso de partición entre 2 fases de distinta naturaleza: la fase sólida (estacionaria) y la fase líquida (móvil). El proceso se desarrolla por medio de un volumen pequeño del extracto de la muestra que es inyectado en el cromatógrafo, siendo transportada por una fase móvil que luego fluye en condiciones de alta presión a través de una columna sólida soportada (fase estacionaria). Los analitos son retenidos selectivamente en la fase estacionaria durante un tiempo característico (tiempo de retención), dependiendo de la naturaleza de la fase estacionaria, composición de la fase móvil, caudal y propiedades fisicoquímicas de los analitos [12].

Durante la determinación de fármacos, las muestras acuosas contienen generalmente mezclas de fármacos de diversos grupos terapéuticos, con

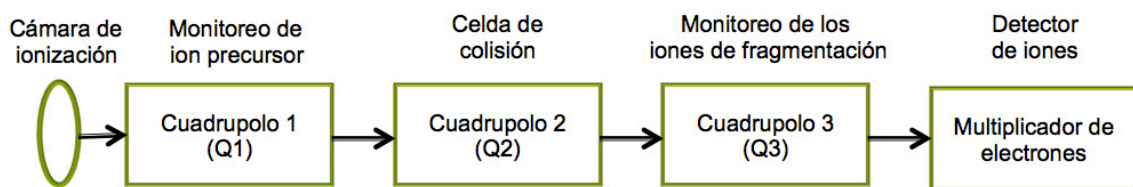
propiedades fisicoquímicas similares. Por lo tanto, los sistemas cromatográficos, en su mayoría, se han implementado como métodos de separación de tipo gradiente, mejorando la separación de una amplia gama de fármacos. Generalmente, la columna utilizada es  $C_{18}$  y fase móvil compuesta por mezclas de solventes acetonitrilo/agua y metanol/agua. Una vez obtenida la separación de los analitos en componentes individuales como una función del tiempo de retención ( $t_R$ ), es necesario realizar su identificación y cuantificación. El procedimiento, generalmente se realiza acoplando a la CL la técnica de espectrometría de masas (MS); la cual es una técnica donde los analitos de la muestra son ionizados y fragmentados, pasando a través de un filtro de masas (cuadrupolo) y posteriormente al detector de iones (multiplicador de electrones), donde su detección es realizada a través de su relación masa/carga ( $m/z$ ) [12].

El proceso global consta de tres pasos fundamentales [10]:

- 1) vaporización de los analitos de la muestra para entrar a la fuente de ionización donde ocurre la ionización y fragmentación (ionización electrospray).
- 2) aceleración de la mezcla de iones en el analizador de masas donde son separados usando un campo electromagnético variable (cuadrupolo).
- 3) detección y cuantificación de la abundancia de los iones resueltos en función de sus relaciones  $m/z$  (multiplicador de electrones).

Actualmente, el desarrollo de la espectrometría de masas ha evolucionado hasta lograr la implementación de técnicas analíticas acopladas con triple cuadrupolo (MS/MS) (**Figura 1.2**). El proceso es inducido por la

mezcla de iones fragmentados formados en la fuente de ionización, separándose en Q1 (cuadrupolo 1), cada uno de este tipo de iones es fragmentado en una celda de colisión Q2 (cuadrupolo 2), formando pequeños iones producto secundarios (fragmentos) por colisión del ion precursor con un gas inerte en un campo eléctrico cuadrupolar (disociación inducida por colisión). Estos iones producto secundarios que surgen de un sólo tipo de ion fragmentado se separan en Q3 (cuadrupolo 3) y posteriormente pasan por el detector de iones [12]. El sistema MS/MS mejora de manera sustancial la selectividad y sensibilidad, debido a que el instrumento puede configurarse para detectar transiciones específicas de los analitos [12].



**Figura 1.2** Esquema de un analizador de masas con triple cuadrupolo [12].

La información de salida en un detector en espectrometría de masas suele tener la forma de un espectro de masas, consiste en una intensidad de señales (iones) frente a una amplia gama de valores de  $m/z$ . Sin embargo, cuando es acoplado con un sistema de separación cromatográfico (LC-MS), los espectros de masas se pueden obtener para cada una de las señales del cromatograma, dando lugar a una señal dependiente del tiempo. Un cromatógrafo de líquidos acoplado a espectrometría de masas con triple

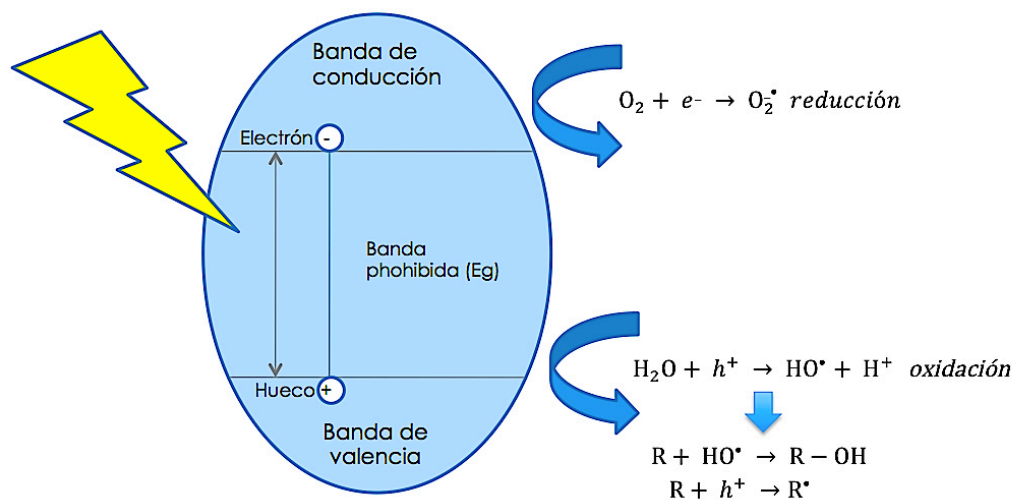
cuadrapolo (LC-MS/MS) es la técnica analítica por excelencia utilizada en la determinación de fármacos en diferentes matrices ambientales.

Existen diferentes tipos de modo de operación, los principales son: Monitoreo de ion selectivo (SIM): en modo SIM la señal detectada es sólo para un valor  $m/z$  específico correspondiente al ion precursor de un analito en particular. El modo SIM sólo recopila datos para iones específicos. Ion producto: un análisis “full scan” es realizado a través del cuadrapolo Q1, donde es programado para transmitir un ion precursor específico y en Q3 es realizado un “full scan” definido por un rango de masas. Se usa para identificar todos los productos generados a partir de un ion precursor particular. Monitoreo de reacción selectiva (MRS): se refiere a la señal detectada para una transición específica de un ion precursor-fragmento para un analito en particular. Monitoreo de reacción múltiple (MRM): se deriva del monitoreo MRS, pero la diferencia es que contiene señales de múltiples transiciones que involucran fragmentos que surgen de uno o más iones precursores [12].

#### **1.2.4 Fotocatálisis Heterogénea (FH)**

La FH forma parte de los PAO activados por luz. El proceso se fundamenta en la degradación de la materia orgánica por medio de las reacciones de oxidación, se realiza a través de la formación de radicales  $HO^{\bullet}$ , los cuales son generados mediante un material semiconductor (catalizadores más utilizados  $TiO_2$  y  $ZnO$ ) cuando absorben luz UV-Vis. La reacción es inducida cuando el

fotocatalizador (semiconductor) absorbe fotones con igual o mayor energía que su banda prohibida ( $E_g$ ) tales como el  $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$  cuyo valor de  $E_g$  es aproximado a 3.2 eV (**Figura 1.3**). Para llevar a cabo este proceso con estos catalizadores, requieren de una fuente de energía con  $\lambda < 400$  nm, para que un electrón ( $e^-$ ) sea promovido de la banda de valencia a la banda de conducción, generando un par electrón-hueco ( $e^-h^+$ ). Los  $e^-$  migran a la superficie del sólido donde reaccionan con el oxígeno disuelto generando el radical superóxido  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Los huecos ( $h^+$ ) reaccionan con el agua generando los radicales  $\text{HO}^\bullet$ , éstos, poseen gran potencial de oxidación (2.8 eV) lo que les confiere gran capacidad en la degradación de la materia orgánica [13].



**Figura 1.3** Mecanismo de formación del par  $e^-h^+$  en la superficie del catalizador [14,15].

La FH ofrece una serie de ventajas diferentes comparadas con los procesos físicos y biológicos durante la degradación de contaminantes orgánicos [16-18]:

- 1) La capacidad de llevar a cabo la mineralización de contaminantes orgánicos hasta productos inocuos como  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , o iones inorgánicos.
- 2) Permite el tratamiento de aguas residuales que contiene contaminantes no biodegradables (recalcitrantes).
- 3) Es posible la degradación de contaminantes a bajas concentraciones.
- 4) La nula generación de lodos o residuos tóxicos al final de la degradación.
- 5) El proceso se desarrolla a presión y temperatura ambiente.

La implementación de la FH surge como una alternativa para la degradación de fármacos presentes en agua residual, por lo que las posibilidades para su implementación utilizando  $\text{TiO}_2$  o  $\text{ZnO}$  dependerán de varios aspectos a considerar [16]:

- 1) La formación de productos de transformación durante las reacciones. Usualmente con la FH se lleva a cabo la mineralización completa de una amplia gama de contaminantes orgánicos hasta sustancias inocuas como el  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  (mineralización completa). Sin embargo, se deben evaluar los productos intermediarios y su toxicidad cuando la mineralización no es del 100%.
- 2) Los parámetros tales como: la forma de aplicación del catalizador, soportado o en suspensión, el tipo de reactor, concentración del contaminante, tipo de agua a tratar, pH del efluente, masa de catalizador, etc.

En el proceso fotocatalítico el punto clave es el semiconductor; este tiene una estructura de bandas, caracterizada por una serie de niveles energéticos, la

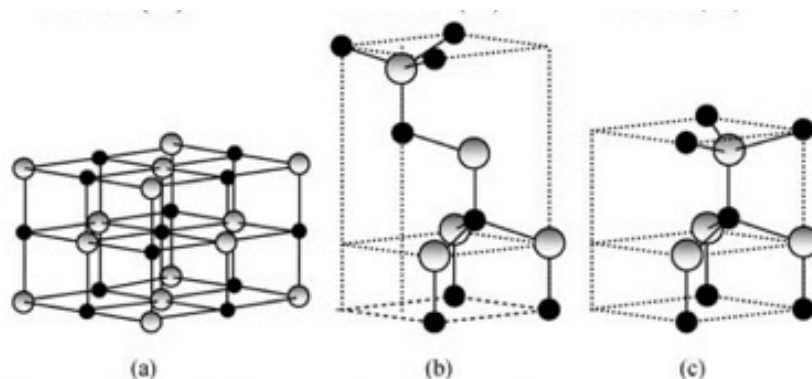


banda de valencia (enlaces covalentes entre los átomos que forman el compuesto) y la banda de conducción (serie de espacios difusos, con niveles energéticos similares, se encuentran a mayor energía y se asocian con la conducción en el sólido). La diferencia de energía entre la banda de conducción y la banda de valencia se denomina, energía de banda prohibida ( $E_g$ ). Existen dos clases de semiconductores: los elementales (silicio, germanio), son utilizados ampliamente en la industria electrónica y los compuestos (óxidos metálicos, y calcogenuros), utilizados en FH. Un semiconductor puro, contiene sólo un elemento o compuesto, es conocido como semiconductor intrínseco. Por otro lado, un semiconductor extrínseco, es un compuesto que se convierte en semiconductor por las vacancias de oxígeno o por la adición de impurezas, modificando su configuración energética; este proceso es conocido como dopaje.

Un semiconductor cuando es dopado con átomos aceptores de  $e^-$ , se le conoce como “tipo  $p$ ”, estos átomos pueden ser reducidos tomando  $e^-$  de la banda de valencia, incrementando la densidad de los  $h^+$ . Por lo tanto, los  $h^+$  son las especies que prevalecerán en la superficie. Los semiconductores dopados con átomos donadores, son conocidos como *tipo- $n$* , proporcionan  $e^-$  a la banda de conducción, prevaleciendo los  $e^-$  en la superficie. La presencia de aceptores o donadores de  $e^-$  en un semiconductor, origina cambios energéticos, provocando un cambio en la energía de Fermi (energía más alta ocupada por un sólido, en el cero absoluto). La presencia de dopantes aceptores de  $e^-$  origina el cambio del nivel de Fermi más cerca de la banda de valencia,

mientras que los dopantes donantes provocan que el nivel de Fermi se desplace cerca de la banda de conducción [19].

El ZnO, es el semiconductor más utilizado después del TiO<sub>2</sub>, presenta buenas propiedades catalíticas y fotoquímicas, bajo costo y naturaleza no tóxica. Presenta 3 fases comunes: la mezcla de cristal de zinc, wurtzita (hexagonal) y sal de roca (cúbica). La fase wurtzita tiende a ser la más comúnmente utilizada en FH (**Figura 1.4**) debido a su estabilidad y eficiencia fotocatalítica a condiciones ambientales [20].

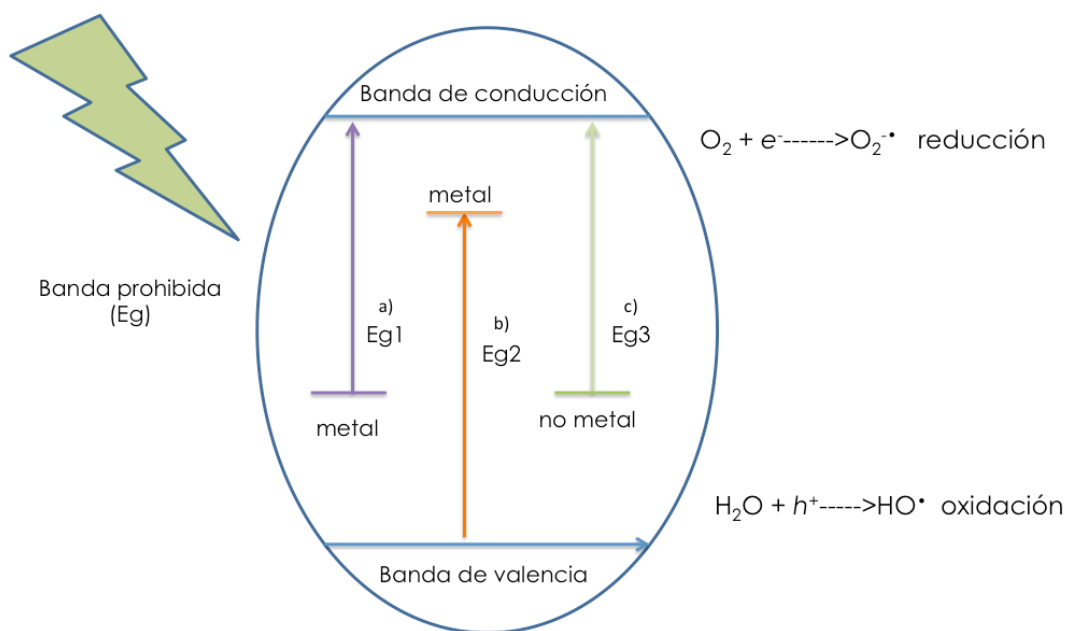


**Figura 1.4** Fases cristalinas del ZnO: a) cristal de zinc, b) wurtzita, c) sal de roca [21].

En los últimos años, el dopaje del ZnO con diferentes iones de metales y no metales, ha sido utilizado para mejorar las propiedades electrónicas, con el fin de obtener una mejor eficiencia bajo irradiación visible, reduciendo la energía de banda prohibida y la recombinación del par  $e^-h^+$  [22]. La utilización de dopantes (iones de metales o no metales), debe tomar en consideración dos aspectos importantes: 1) mantener la integridad de la estructura cristalina del material y 2) garantizar que el dopaje produzca cambios favorables en las

propiedades electrónicas del material. El dopaje puede ser a través de dos tipos de iones: metálicos y “no-metal”.

Dopaje con iones metálicos: en el dopaje con especies de metales de transición como vanadio, cromo, hierro o molibdeno, el cambio de la  $E_g$  es promovido por la transición carga-transferencia entre los  $e^-$  del orbital “ $d$ ” de los metales de transición y la banda de conducción o de valencia [23]. El dopaje de *tipo-p* con iones metálicos como aceptores de  $e^-$ , introducen un nivel por debajo de la banda de conducción, mientras el dopaje de tipo-n de iones metálicos como donadores de  $e^-$ , generan un nivel por encima de la banda de valencia (**Figura 1.5**). Estos nuevos estados energéticos son capaces de absorber luz con longitudes de onda mayores, dependiendo de la electronegatividad, radio iónico y concentración de los iones metálicos [23].



**Figura 1.5** Diagrama de un semiconductor ( $TiO_2$  y  $ZnO$ ) cuando se incorpora un dopante: a) metal donador  $E_{g1}$ , b) metal aceptor  $E_{g2}$ , c) no-metal  $E_{g3}$  [23,24].

Dopaje con iones de “no-metal”: el no-metal generalmente sustituye a los átomos de oxígeno. La hibridación de los orbitales dopantes no-metálicos y los estados del oxígeno  $2p$  en  $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$  elevan el borde superior de la banda de valencia, reduciendo la energía de banda prohibida (**Figura 1.5**). La sustitución de los átomos de oxígeno con elementos como nitrógeno, carbono o boro, presenta dos efectos: la banda de valencia es despoblada por uno, dos o tres  $e^-$  respectivamente. Por lo tanto, se espera, que los nuevos estados energéticos estén progresivamente menos ligados, dado la menor carga nuclear efectiva. Por lo tanto, menor sea el número atómico del ion, mayor será la energía de los estados  $2p$  [19].

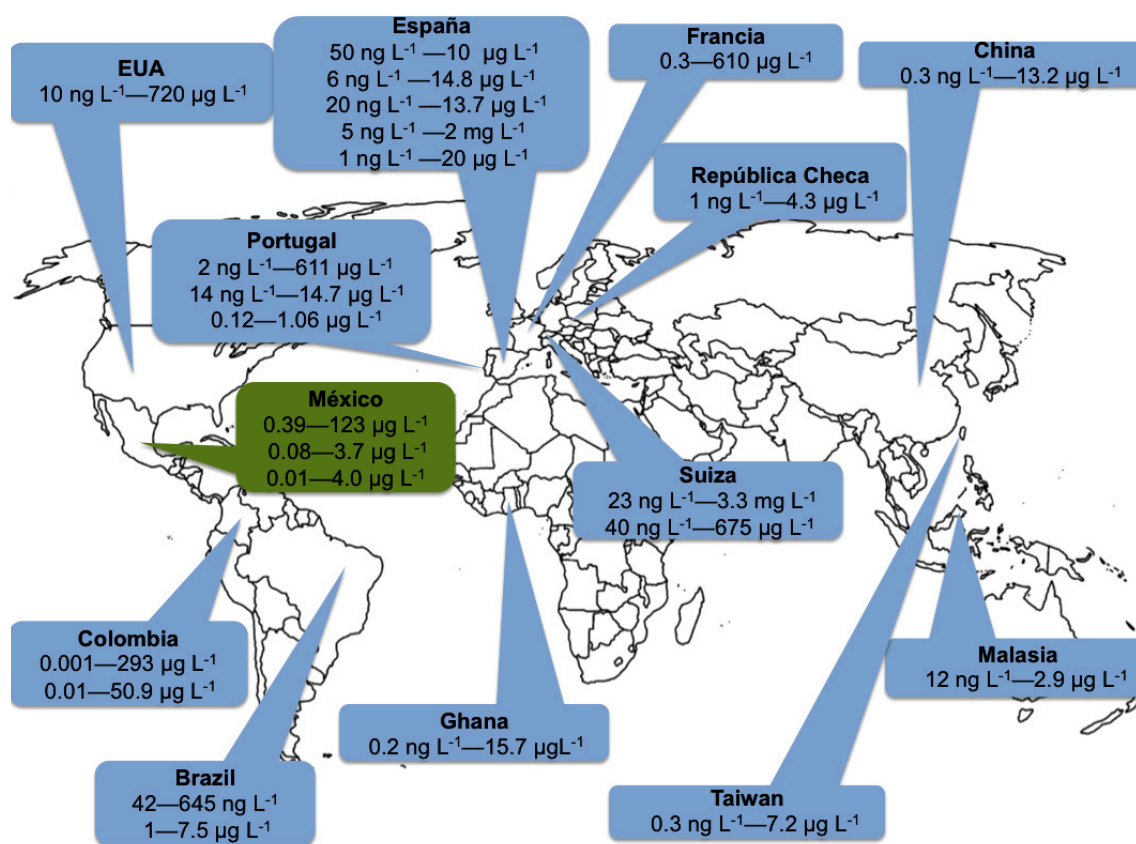
En el dopaje con iones de no-metales, como el flúor, los estados  $2p$  del flúor están 1.19 eV debajo de la parte inferior de los estados  $2p$  de la banda de valencia del oxígeno ( $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$ ). Una característica del flúor es su estado monovalente, el  $e^-$  adicional enlazado al átomo de oxígeno, tiende a ser remplazado y transferido a los estados vacíos del titanio o zinc. El dopaje con flúor en  $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$  se favorece de manera sustitucional ya que el radio iónico similar del flúor (0.133 nm) y del oxígeno (0.134 nm), sugiere que la estructura cristalina podría no sufrir alguna modificación [19,25].

### **1.3 Antecedentes**

#### **1.3.1 Determinación de fármacos en agua residual hospitalaria**

Los efluentes hospitalarios (EH), son la principal fuente de suministro de fármacos a los cuerpos de agua [26,27]. Un consumo doméstico de agua por

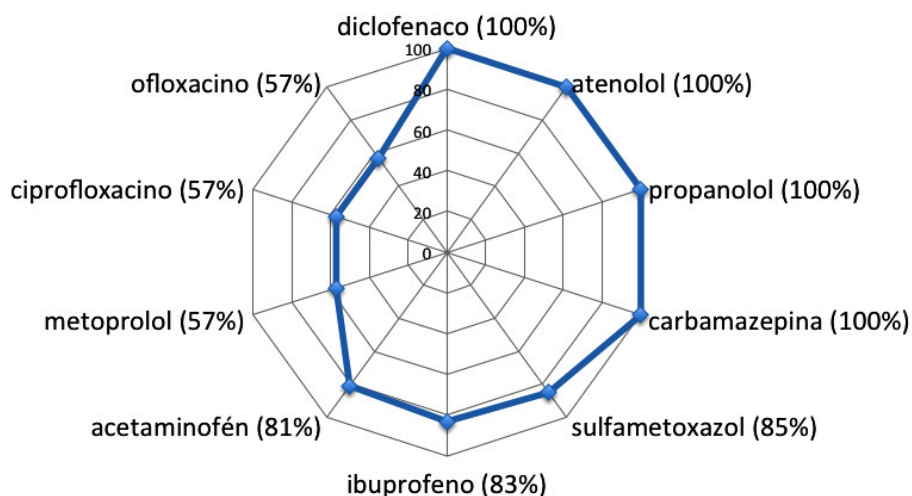
persona promedio es de  $100 \text{ L persona}^{-1} \text{ día}^{-1}$ , el de un hospital varía ampliamente durante el año ( $400\text{-}1200 \text{ L paciente}^{-1} \text{ día}^{-1}$ ), generando un amplio volumen de agua residual [28]. Esta variación dependerá de factores como el número de pacientes, accesibilidad del agua, servicios generales, políticas ambientales y sociales dentro del hospital [29]. El monitoreo de EH en diferentes regiones en el mundo [30-53], confirma la presencia de más de 18 grupos terapéuticos de fármacos, en concentraciones que oscilan entre los  $0.3 \text{ ng L}^{-1}$  y  $3.3 \text{ mg L}^{-1}$  (Figura 1.6).



**Figura 1.6** Determinación de fármacos en EH en el mundo [30-53].

Los grupos terapéuticos de mayor detección son: antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos y  $\beta$ -bloqueadores. A partir de

éstos, se pueden dilucidar los 10 fármacos con mayor detección en EH a nivel mundial (**Figura 1.7**). Por ejemplo; el diclofenaco fue detectado en todos los EH donde fueron detectados antiinflamatorios.



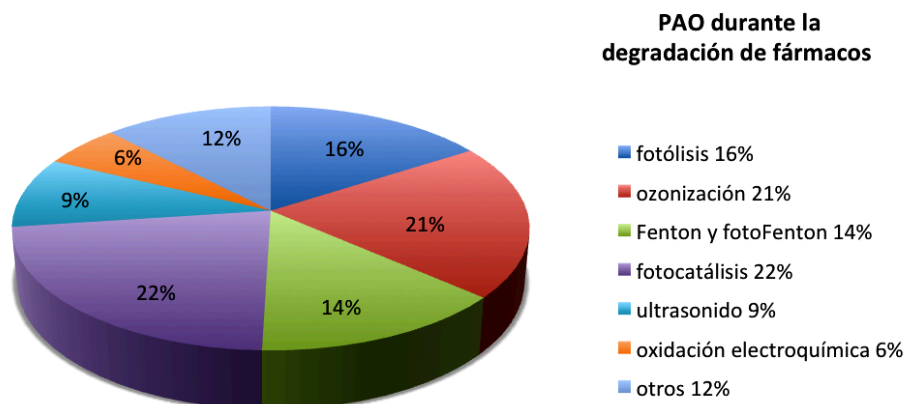
**Figura 1.7** Fármacos con mayor detección en diferentes EH en el mundo.

Por lo tanto, el diclofenaco, atenolol, propanolol y carbamazepina son fármacos determinados con la mayor frecuencia, seguidos de sulfametoxazol, ibuprofeno, acetaminofén, metoprolol, ciprofloxacino y ofloxacino [30-53].

### 1.3.2 Degradación de fármacos a través de PAO

Los PAO han surgido como una alternativa en la degradación de fármacos en medio acuoso. En diferentes publicaciones se ha revisado la eficiencia de éstas tecnologías en la degradación de fármacos en distintas matrices ambientales. Particularmente, Klavarioti *et al.*, (2009) y Petrovic *et al.*, (2013) [54,55], recopilaron más de 230 publicaciones, donde los principales PAO investigados

fueron fotólisis, ozonización, Fenton y fotoFenton, FH, ultrasonido y oxidación electroquímica (**Figura 1.8**).



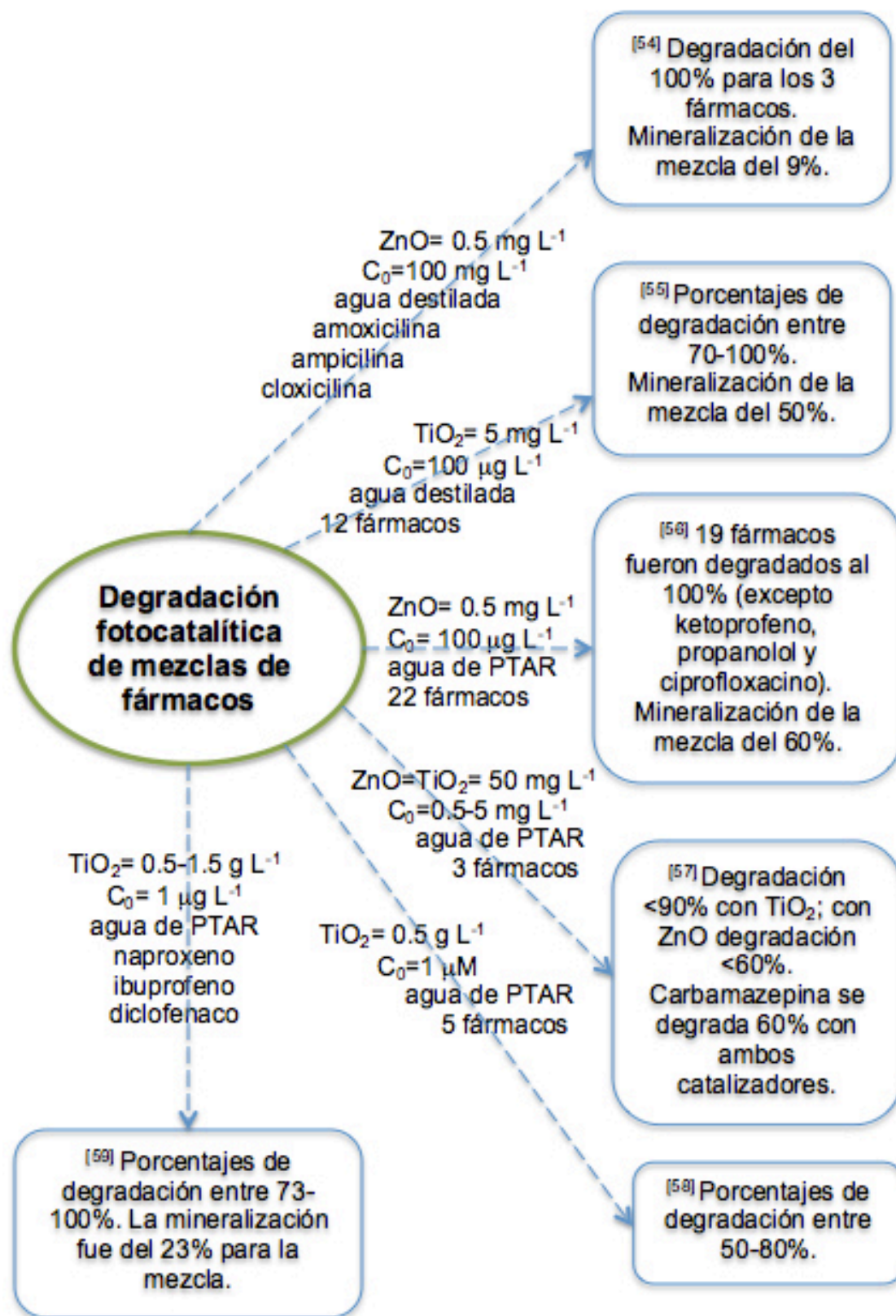
**Figura 1.8** PAO reportados en la degradación de fármacos [54,55].

En general, los PAO son capaces de lograr la degradación del 100% de una amplia gama de fármacos. Los porcentajes de mineralización en la mayoría de los estudios oscilan entre 50 y 70%. La mayoría de los estudios sólo presentan el estudio de la degradación de 1 fármaco en particular. Sin embargo, esto no vislumbra una situación ambiental real, ya que en los reportes de la determinación de fármacos, se realiza por lo general la detección de “n” número de fármacos. La determinación de fármacos en efluentes y cuerpos de agua, ha proporcionado información para generar una lista de fármacos “ubicuos” (mayor frecuencia en su detección en cualquier matriz ambiental acuosa), por ejemplo el diclofenaco, carbamazepina, sulfametoxazol, amoxicilina, acetaminofén, ibuprofeno, fluoxetina, ácido clofíbrico y 17  $\beta$ -estradiol. Estos analitos son los que presentan mayor número de estudios cuando se aplican los diferentes PAO durante la degradación de fármacos.

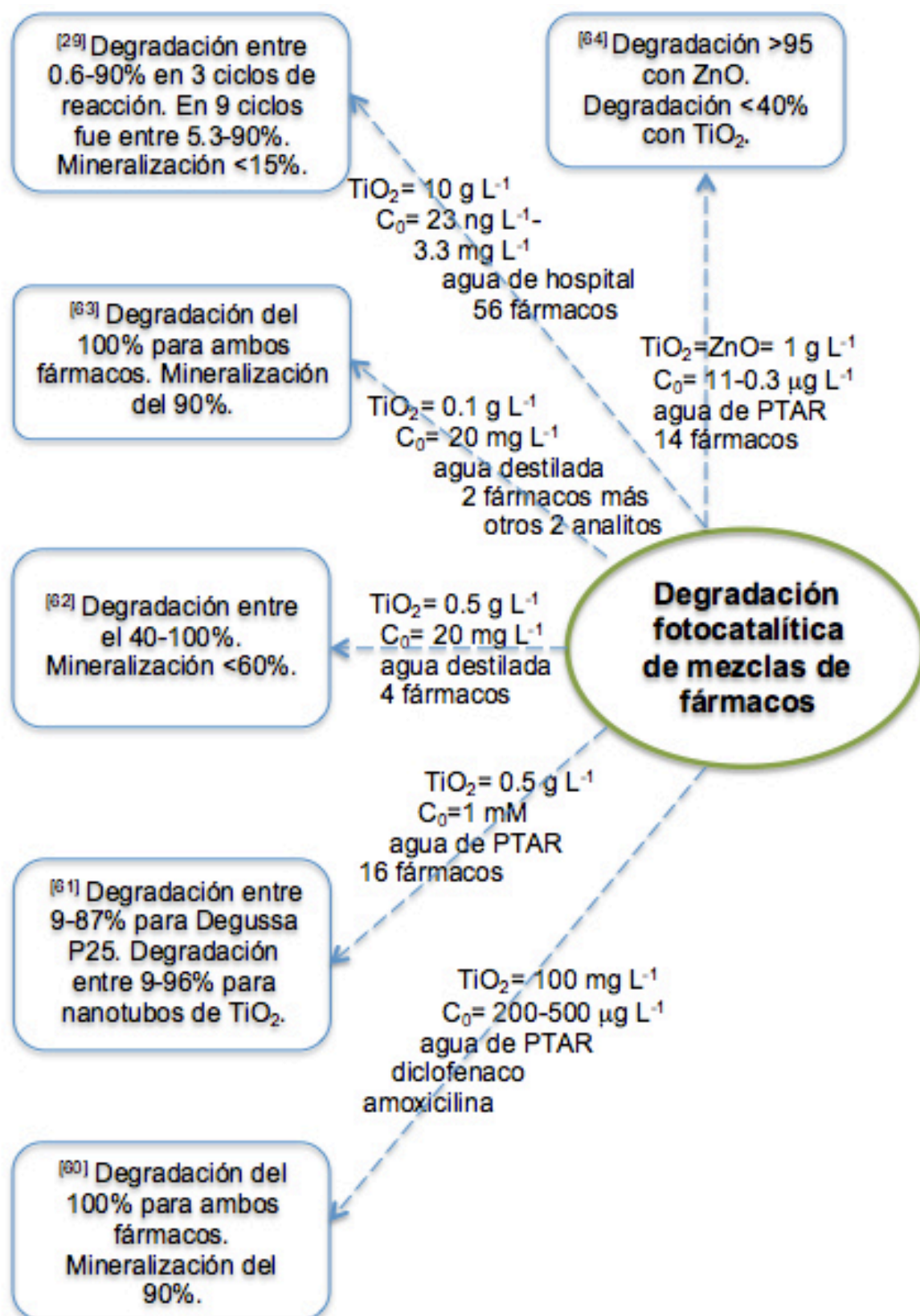
### 1.3.3 Degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos

La degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos es un tema que se ha reportado en la última década [41,56-66]. A continuación se presenta un resumen de los resultados de estos estudios (**Figura 1.9**). Generalmente, la degradación y mineralización de fármacos en mezcla no es del 100%. Un caso en particular fue presentado por Kovalova *et al.*, (2013) [41], realizaron la degradación de 56 fármacos cuantificados en un EH en Suiza, acoplando un sistema de tratamiento con un post-tratamiento de radiación UV y UV-TiO<sub>2</sub>. Las concentraciones iniciales de los fármacos oscilaron entre los 23 ng L<sup>-1</sup> y 3.3 mg L<sup>-1</sup>. Para el proceso UV-TiO<sub>2</sub>, los porcentajes de degradación oscilaron entre 0.6 y 62% con una mineralización < 15%. Por otro lado, en agua residual hospitalaria y de PTAR, mezclas de 22, 5, 16 y 14 fármacos [58, 60, 63, 66] a concentraciones iniciales de “μg L<sup>-1</sup>”, reportaron porcentajes de degradación entre 9 y 100%, con porcentajes de mineralización < 60%. Los resultados anteriores son atribuidos a las diferentes interferencias presentes en las matrices acuosas, concretamente a diferentes iones inorgánicos (carbonatos, nitratos, fosfatos), materia orgánica y otros contaminantes (metales pesados, desinfectantes, detergentes) inhibiendo 2 aspectos durante el proceso fotocatalítico; la selectividad superficial del material fotocatalítico con los fármacos (adsorción); la competencia por los radicales HO<sup>•</sup> por parte de las moléculas de los fármacos y las interferencias presentes [58, 60, 63, 66].





**Figura 1.9** Resultados de la degradación de mezclas de fármacos por FH (TiO<sub>2</sub>=ZnO= masa de catalizador, C<sub>0</sub>=concentración inicial del fármaco).



**Figura 1.9** Continuación.

Por otro lado, degradaciones realizadas en agua destilada, constituidas por mezclas de 2, 3 y 4 fármacos [58, 59, 64] a niveles de concentraciones iniciales de “mg L<sup>-1</sup>” reportan porcentajes de degradación que oscilan entre 40 y 100%, con porcentajes de mineralización < 60%. Nuevamente, degradaciones y mineralización incompletas son reportadas a pesar de ser una matriz libre de interferencias. Casos particulares donde la degradación fue del 100%, fueron reportados en estudios donde el número de fármacos en mezcla fue menor a 3. Por ejemplo, en la degradación de diclofenaco y amoxicilina a concentraciones iniciales entre 200-500 µg L<sup>-1</sup> y masa de TiO<sub>2</sub> de 100 mg L<sup>-1</sup>, la mineralización fue del 100%. [62]. En contraste, durante la degradación de amoxicilina, ampicilina y cloxicilina a concentraciones iniciales de 100 mg L<sup>-1</sup> y masa de ZnO de 0.5 mg L<sup>-1</sup>, obtuvieron porcentajes de mineralización < 10% [56].

Recapitulando lo anterior, es crucial determinar cuáles subproductos se generan con una mineralización tan deficiente a pesar de obtener una degradación del 100%; esto podría vislumbrarse de una manera más clara a través de la identificación de los diferentes intermediarios de reacción formados durante el proceso de degradación. Por tal motivo, un aspecto importante a evaluar durante la reacción, es la naturaleza de los diferentes intermediarios generados, a través de su identificación por el análisis LC-MS/MS, lo cual generaría conocimiento de las principales rutas de degradación de los fármacos precursores, además de obtener información de la naturaleza molecular de los

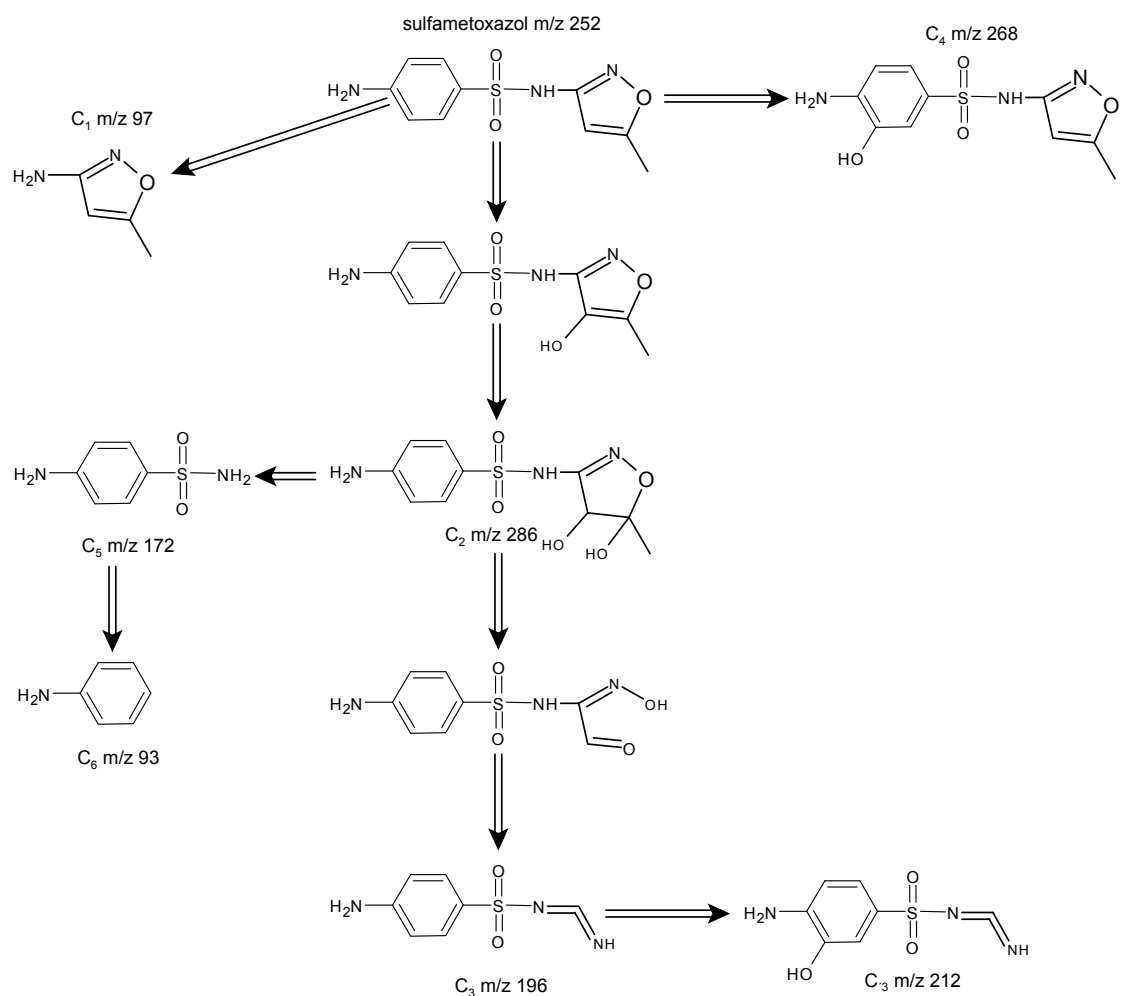
subproductos generados durante la degradación y mineralización de mezclas de fármacos.

#### **1.3.4 Detección de intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos**

La identificación de los intermediarios de reacción durante los procesos de degradación de mezclas de fármacos, se ha desarrollado en sistemas tipo batch, bajo condiciones controladas, obteniendo así los primeros avances en el tema [67]. Específicamente, la degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos, en su mayoría, sólo se han estudiado en agua destilada, debido a todas las interferencias (carga orgánica, metales pesados, detergentes, desinfectantes, etc.) que contienen los EH y de PTAR, lo que complica el proceso de identificación.

Los reportes actuales, solamente indican la identificación de intermediarios de mezclas de no más de 3 fármacos. Particularmente, Cai & Hu (2017) [68] realizaron la identificación de los productos de transformación durante la degradación fotocatalítica de sulfametoxazol y trimetoprima, a una concentración inicial de  $50 \text{ mg L}^{-1}$ , volumen de 200 mL de agua destilada,  $0.1 \text{ g L}^{-1}$  de  $\text{TiO}_2$  Degussa P25, lámpara UV con intensidad de  $2 \text{ mW cm}^{-2}$ . La identificación de los intermediarios se realizó por medio de LC-MS/MS y GC-MS. Las disoluciones de reacción fueron analizadas en el modo de operación ion producto (full scan) con rango de 50-600 uma para sulfametoxazol y 50-400

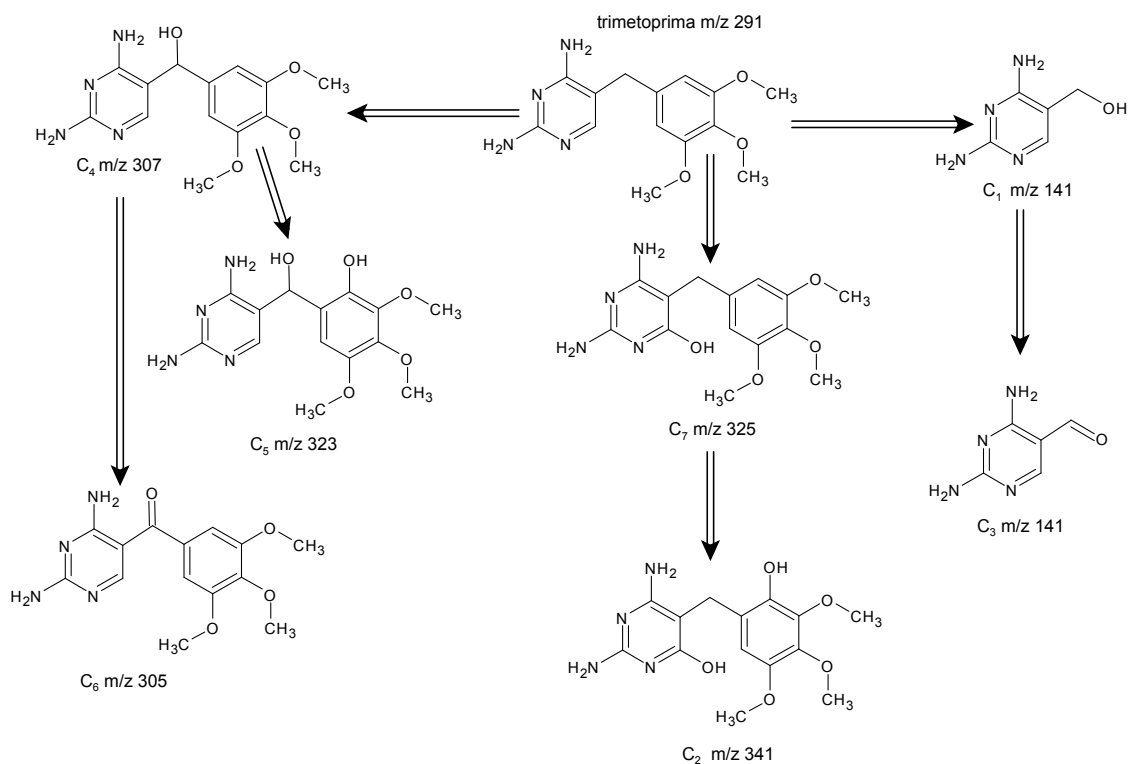
una para trimetoprima. Durante la degradación del sulfametoxazol 4 compuestos fueron identificados por LC-MS/MS y 2 por GC-MS (**Figura 1.10**).



**Figura 1.10** Mecanismo de la degradación fotocatalítica de sulfametoxazol [68].

La principal ruta de degradación que genera la mayoría de los compuestos es la hidroxilación, provocando el rompimiento del anillo isoxazólico y la fragmentación de la molécula. Para trimetoprima, 7 intermediarios fueron identificados por LC-MS/MS (**Figura 1.11**). El principal mecanismo de degradación es la hidroxilación y fragmentación; 5 de sus productos de

transformación mantienen los dos anillos aromáticos en su estructura y 2 permanecen con sólo un anillo aromático.

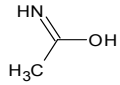
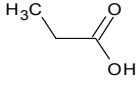
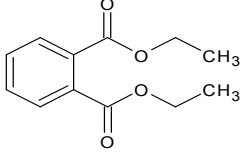
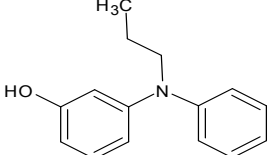
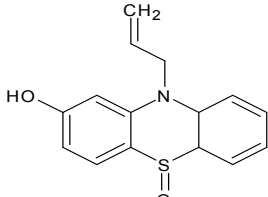
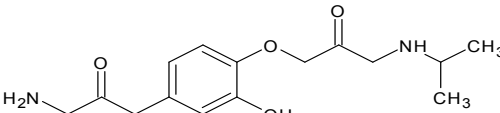
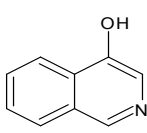
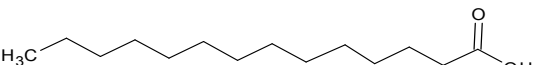
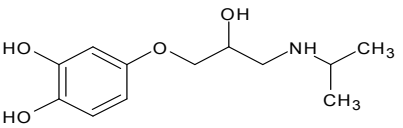
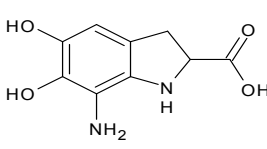


**Figura 1.11** Mecanismo de la degradación fotocatalítica de trimetoprima [68].

Además, pruebas de toxicidad aguda (30 min) y crónica (24 h) fueron realizadas a través de la inhibición de la bioluminiscencia emitida por la bacteria *Vibrio fischeri*. En la toxicidad aguda las bacterias no sufrieron ningún efecto a concentraciones iniciales de 1 mg L<sup>-1</sup>. Respecto a la toxicidad crónica, un efecto de inhibición de luminiscencia entre 13-20% fue demostrado al final de la degradación fotocatalítica (después de 70 min de reacción las concentraciones residuales fueron de 180 y 85 µg L<sup>-1</sup> para sulfametoxazol y trimetoprima). Para confirmar si la toxicidad crónica fue consecuencia de los productos de

transformación de ambos fármacos, se realizó una prueba a dichas concentraciones (180 y 85  $\mu\text{g L}^{-1}$ ), confirmando que no hay ningún efecto toxicológico, lo que ratifica que la toxicidad crónica se atribuye directamente a la presencia de los diferentes intermediarios generados como parte de la degradación fotocatalítica de los fármacos.

Por otro lado, Khataee *et al.*, (2013) [69] realizaron la degradación fotocatalítica de una mezcla de tres fármacos (metronidazol, atenolol y clorpromazina) a concentraciones iniciales de 20  $\text{mg L}^{-1}$  en un volumen de 2000 mL de agua destilada y 0.46 g de  $\text{TiO}_2$  Millenium PC-500 inmovilizado en platos de cerámica. La detección de los intermediarios de reacción se realizó por GC-MS. Los resultados obtenidos fueron la mineralización del 70 y 90% a 8 y 16 h de reacción respectivamente, sugiriendo un rompimiento de las estructuras orgánicas durante la degradación fotocatalítica. Por lo tanto, 10 intermediarios fueron identificados durante el proceso (**Figura 1.12**). La principal ruta de degradación propuesta es la hidroxilación, debido a que 7 de los productos de transformación contienen grupos hidroxilo en sus estructuras. Posteriormente, la oxidación de estos productos a través del radical  $\text{HO}^\bullet$  forma diferentes ácidos carboxílicos.

Fragmento	Estructura propuesta
m/z 73	
m/z 76	
m/z 222	
m/z 229	
m/z 277	
m/z 285	
m/z 159	
m/z 305	
m/z 229	
m/z 287	

**Figura 1.12** PT de la degradación fotocatalítica de metronidazol, atenolol y clorpromazina [69].



La ecotoxicidad de la mezcla de los 3 fármacos en disolución fue evaluada con plantas de lenteja de agua dulce (*S. Polyrrhiza*) antes y después del proceso fotocatalítico. Las plantas fueron expuestas 24 h con la disolución de los fármacos antes del proceso fotocatalítico, éstas se arruinaron completamente. Sin embargo, cuando las plantas fueron sometidas a las disoluciones de la mezcla de fármacos después de 8 y 16 h de degradación preservaron su habilidad de crecimiento; con 8 h se obtuvo un 30% de inhibición de crecimiento y con 16 h el 2.37%.

En otros reportes [70-72] fueron obtenidos resultados similares respecto a la identificación de productos de transformación. Específicamente, los principales intermediarios detectados fueron estructuras fenólicas con grupos hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ), así como fragmentos característicos de las moléculas de los fármacos precursores. Por lo tanto, se puede deducir que los 2 principales rutas de degradación son las que predominan durante el proceso fotocatalítico para mezclas de fármacos: hidroxilación y fragmentación.

Hasta el momento, los reportes de la degradación de mezclas fármacos e identificación de sus intermediarios de reacción se han realizado en mezclas ideales, sin algún antecedente ambiental. Por consiguiente, es necesario monitoreos ambientales de fuentes puntuales de fármacos, caso específico, el agua residual hospitalaria, para considerar los fármacos más abundantes, ya que éstos probablemente pudieran detectarse en los sistemas de drenaje municipal y por consiguiente en los sistemas de tratamiento de agua residual

municipal. Además, como ya se ha reportado [73,74], los sistemas de tratamiento convencionales no degradan completamente una gran variedad de fármacos, por lo que moléculas intactas e incluso productos de transformación pueden ser vertidos directamente a cuerpos de agua.

Por lo tanto, el estudio de la degradación fotocatalítica de fármacos detectados en agua residual hospitalaria, sentará las bases para determinar el grado de la descomposición de fármacos en mezcla y el porcentaje de mineralización durante el proceso. Además, por medio de la identificación de los intermediarios generados, se podrá concebir conocimiento básico respecto a su formación y degradación en mezcla, ya que éstos pueden presentar mayor carácter recalcitrante y toxicidad que los fármacos precursores.

#### **1.4 Análisis crítico de la literatura**

Es importante resaltar que los estudios relacionados con la degradación fotocatalítica de mezclas de fármacos son pocos y muy recientes, además en ninguno de los estudios se realiza la degradación y seguimiento de los productos de transformación de una mezcla de fármacos detectados en agua residual hospitalaria. Las primeras evidencias del seguimiento de intermediarios, sólo han sido reportado con mezclas de fármacos **sin ningún antecedente ambiental**; en la mayoría de ellos se ha utilizado **TiO<sub>2</sub>** como catalizador. La degradación fotocatalítica de fármacos detectados en un efluente hospitalario puede ser afectada por la naturaleza de éstos, su concentración, así como los intermediarios y las interacciones entre ellos, por lo

cual es necesario realizar estudios para evaluar el efecto que presentan estos factores en el proceso y por lo tanto, en la identificación de los productos de transformación durante el mismo. La relevancia de monitorizar los subproductos radica en el hecho de que estos compuestos experimentan diferentes reacciones de oxidación, reducción, fotólisis e hidrólisis durante el proceso, por lo que su estructura química es modificada, por lo que, en el efluente tratado, intermediarios más tóxicos que los fármacos originales pueden persistir.

### **1.5 Hipótesis**

Los fármacos detectados en un efluente proveniente de un hospital se degradan completamente mediante fotocatálisis heterogénea solar, permitiendo la mineralización de los principales intermediarios, confirmando la eliminación de subproductos más tóxicos que las moléculas originales.

### **1.6 Objetivos**

#### **1.6.1 Objetivo General**

Degradar por fotocatálisis heterogénea los fármacos detectados en el efluente proveniente de un hospital, identificando los productos de transformación e intermediarios generados durante el proceso fotocatalítico.

### **1.6.2 Objetivos Específicos**

- Sintetizar los catalizadores ZnO y ZnO modificado con flúor (ZnO-F) por el método sol-gel.
- Realizar el muestreo de un EH del área metropolitana de Monterrey (AMM).
- Implementar un método analítico para la cuantificación de los fármacos en el agua procedente de un EH por LC-MS/MS.
- Determinar por LC-MS/MS los fármacos presentes en el EH.
- Realizar la degradación de la mezcla de fármacos con ZnO y ZnO-F.
- Evaluar la eficiencia de la degradación mediante el monitoreo de la concentración de los fármacos por HPLC con detector DAD y el grado de mineralización con la determinación de COT.
- Identificar los productos de transformación generados durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos.
- Proponer una ruta de degradación de los principales productos de transformación detectados durante el proceso fotocatalítico.

## CAPÍTULO 2

### Metodología Experimental

#### 2.1 Materiales y reactivos

En la **Tabla 2.1 y 2.2** se presentan la lista de reactivos, equipos y materiales utilizados durante esta investigación.

**Tabla 2.1** Lista de reactivos.

Reactivo	Fórmula química	Fabricante
Acetato de zinc dihidratado	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Sigma Aldrich, >99%
Acetonitrilo	$\text{CH}_3\text{CN}$	Sigma Aldrich, >99.9%
Agua bidestilada	$\text{H}_2\text{O}$	Easy Pure
Hidróxido de Amonio	$\text{NH}_4\text{OH}$	J.T.Baker >30%
Acetato de amonio	$\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$	Sigma Aldrich, >98%
Fluoruro de amonio	$\text{NH}_4\text{F}$	Sigma Aldrich, >98%
Óxido de zinc	$\text{ZnO}$	J.T.Baker >99%
Cartuchos Oasis	HLB (200 mg, 6cc)	Waters
Zirconilo octahidratado	$\text{ZrOCl} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	J.T.Baker >99%
Ácido clorhídrico	$\text{HCl}$	J.T.Baker 80%
Reactivo SPADNS		Sigma Aldrich, >98%

SPADNS= 2(p-sulfofenilazo) 1,8-dihidroxi-3,6 naftalendisulfonato de sodio.

**Tabla 2.2** Equipos y material.

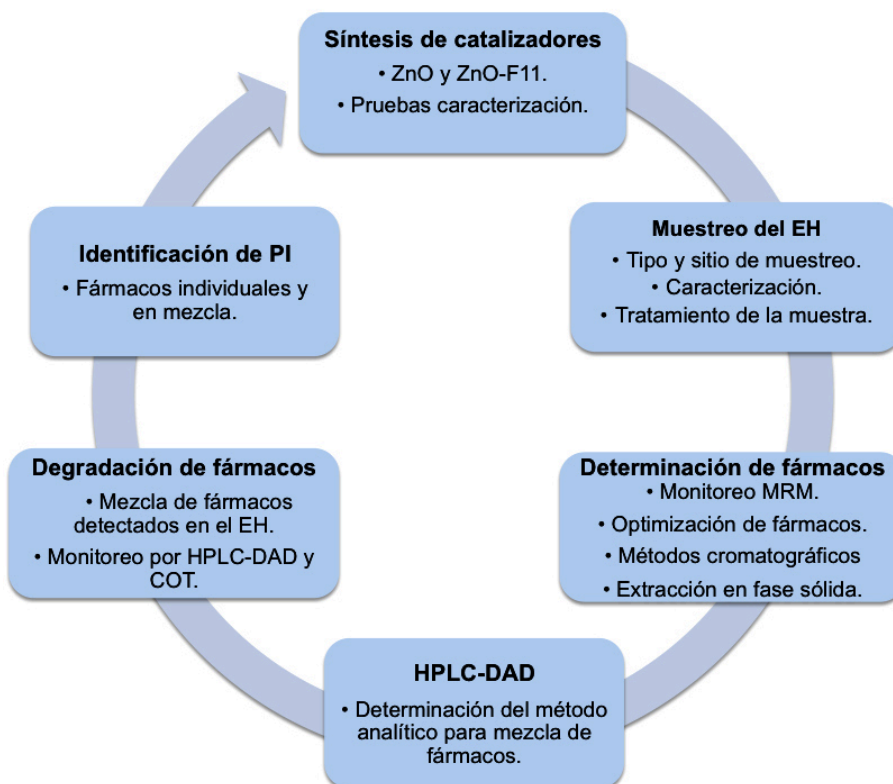
Equipo	Lugar de procedencia <sup>1</sup>
Balanza analítica Ohaus Pioneer	LAFEAM
HPLC YL9100, detector de arreglo de diodos (DAD)	LAFEAM
Analizador de carbono orgánico total SHIMADZU $V_{\text{CSH}}$	LAFEAM
Simulador Solar Suntest XLS <sup>+</sup> (lámpara de Xe <400 nm)	LAFEAM
<b>LC-ESI-MS/MS AB SCIEX 3200</b>	ITM <sup>2</sup>
<b>LC-ESI-MS/MS Acquity UPLC (I Class, Waters)</b>	UFZ <sup>3</sup>
Baño de ultrasonido Fisher Scientific	LAFEAM
Bomba de vacío Fisher Technical Company	LAFEAM
Espectrofotómetro UV-Vis Cary 50 Scan	LAFEAM
Medidor de pH Thermo Scientific Orion Start	LAFEAM
Reactor tipo batch 500 mL	LAFEAM

<sup>1</sup>Laboratorio de Fotocatálisis y Electroquímica Ambiental, <sup>2</sup>Instituto Tecnológico de Monterrey.

<sup>3</sup>Centro Helmholtz para la Investigación Ambiental, Leipzig, Alemania.

## 2.2 Procedimientos experimentales

Los procedimientos experimentales realizados durante esta investigación se resumen en la **Figura 2.1**.



**Figura 2.1** Procedimientos experimentales durante el estudio de la degradación fotocatalítica de fármacos detectados en un EH.

## 2.3 Síntesis sol-gel del ZnO y ZnO-F

La síntesis sol-gel de los catalizadores ZnO y ZnO-F se realizó tal y como describe Rueda-Salaya *et al.*, 2020 [75].

### 2.3.1 Síntesis ZnO

- 1) 13.48 g de acetato de zinc dihidratado se disolvieron en 250 mL de agua bidestilada, manteniendo la solución en agitación constante.
- 2) Posteriormente, se añadió hidróxido de amonio (~13 mL, 30%) gota a gota hasta pH = 8.5.
- 3) Una vez obtenido el gel, se dejó envejecer por 72 h. Posteriormente, se filtró y se dejó secar a 80 °C. Obtenido el material, se pulverizó, llamándole a este sólido como gel fresco
- 4) Finalmente, el gel fresco se calcinó a 450 °C durante 4 h con una rampa de calentamiento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

### **2.3.2 Síntesis ZnO modificado con 11% de fluoruro**

- 1) 11.46 g de acetato de zinc dihidratado fueron disueltos en 250 mL de agua bidestilada, manteniendo la solución en agitación constante.
- 2) 1.46 g de fluoruro de amonio se añadieron a la solución, manteniéndola bajo agitación constante.
- 3) Posteriormente, se añadió hidróxido de amonio (~13 mL, 30%) gota a gota hasta pH = 8.5.
- 4) Una vez obtenido el gel, se dejó envejecer por 72 h. Posteriormente, se filtró y se dejó secar a 80°C. Obtenido el material, se pulverizó, llamándole a este sólido como gel fresco.
- 5) Finalmente, el gel fresco se calcinó a 450°C durante 4 h con una rampa de calentamiento de 10°C min<sup>-1</sup>.

## **2.4 Caracterización de los materiales sintetizados**

### 2.4.1 Espectroscopía UV-Vis con reflectancia difusa

La determinación de la energía de banda prohibida ( $E_g$ ) del material fotocatalítico se determinó utilizando espectroscopía UV-Vis con reflectancia difusa (ERD UV-Vis). Es una técnica no destructiva, permite medir las propiedades ópticas de superficies rugosas y sólidos finamente pulverizados, con absorción de radiación luminosa en la región UV-Vis (200-800 nm). La técnica, proporciona información sobre las transiciones entre niveles moleculares separados por energías del orden de la región UV y visible del espectro electromagnético. La radiación luminosa se refleja y difunde en muchas direcciones diferentes, dependiendo de la superficie del material. Los valores de la  $E_g$  fueron determinados a partir de la función (Ec. 1) de Kubelka-Munk [76].

$$F(R_{\infty}) = \frac{(1 - R_{\infty})^2}{2R_{\infty}} \text{ Kubelka - Munk} \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde  $R$ = Reflectancia,  $F(R)$  es proporcional al coeficiente de extinción (capacidad de una sustancia para absorber fotones de cierta energía). Una modificación a la ecuación de Kubelka-Munk, permite obtener una función a través del producto de  $F(R)$  y  $h\nu$  ( $h$  = constante de Planck;  $\nu$  = frecuencia de luz), utilizando el coeficiente correspondiente asociado a la transición electrónica, en el caso del ZnO  $n=1/2$ , ya que representa una banda de transición directa (Ec. 2).

$$(F(R) \cdot (h\nu))^{\frac{1}{2}} \text{ Kubelka - Munk modificada} \quad (\text{Ec. 2})$$



Para la determinación de la  $E_g$  del ZnO y ZnO modificado con flúor se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis Fischer Scientific, Evolution 300 con una esfera de integración TFS-Praying Mantis.

#### **2.4.2 Difracción de rayos X (DRX)**

La DRX es una técnica utilizada en la identificación de estructuras cristalinas, implica la medición de la intensidad de los rayos X dispersados por los cristales. Las ondas dispersas en los átomos en diferentes posiciones llegan al detector con un cambio de fase relativo, produciendo patrones de interferencia constructivos y destructivos dependiendo del ángulo y las posiciones atómicas relativas [19]. El acceso más fácil a la información estructural en los cristales es a través de la ecuación de Bragg (Ec. 3), ésta describe el principio de difracción de los rayos X en términos de una reflexión de rayos X por un conjunto de planos.

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad \text{Ecuación de Bragg} \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde  $n$  es el orden de difracción y es igual al número de longitudes de onda en la diferencia de trayectoria entre los rayos dispersados por los planos adyacentes,  $\lambda$  es la longitud de onda del fotón incidente,  $d$  es la distancia interplanar y  $\theta$  es el ángulo de difracción. El análisis de Bragg trata los rayos X como un reflejo de espejo en los planos de la red. En la práctica, los cristallitos de tamaño finito dan lugar a picos de Bragg de ancho finito, este tamaño de ensanchamiento se describe mediante la ecuación de Scherrer (Ec. 4) [19].

$$t = \frac{(K)(\lambda)}{(\beta)(\cos \theta)} \quad \text{Scherrer} \quad (\text{Ec. 4})$$

Donde K depende de la forma del material, para forma esférica K=0.89, t= tamaño de cristalito (nm),  $\lambda$ =longitud de onda de los rayos X (nm),  $\beta$ =anchura del pico de máxima intensidad a media altura,  $\cos\theta$ =ángulo de Bragg. A través del difractómetro Bruker AXS modelo D2, con una fuente de emisión de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$ ) en un intervalo de  $2\theta$  de  $5^\circ$  a  $90^\circ$  con un tamaño de paso de  $0.05^\circ/\text{s}$ , se obtuvieron los patrones de difracción de los materiales y con base en estos se calculó el promedio de tamaño de cristalito para los materiales utilizando la ecuación de Scherrer (Eq. 4).

### 2.4.3 Microscopía electrónica de barrido

La microscopía electrónica de barrido (SEM) es una técnica donde un haz de electrones, típicamente en la región de energía de 0.2–40 keV, es enfocado en la superficie de la muestra para formar un punto de aproximadamente 0.4–5 nm, que es escaneado formando una imagen 2D de la muestra. La imagen puede estar formada por electrones secundarios, emitidos de las bandas de valencia y conducción del material, cuya intensidad es proporcional a la topografía de la superficie. La diferencia de contraste producida por los electrones emitidos a diferentes alturas (campo de penetración) produce una apariencia tridimensional en la imagen. Sin embargo, las imágenes también pueden estar formadas por electrones dispersados elásticamente (electrones retro dispersados) y en ese caso la imagen contiene información sobre la

composición de la muestra, ya que el contraste se debe a la interacción electrón-átomo, por lo que es sensible a la masa atómica. Las imágenes obtenidas en el SEM son similares a los microscopios ópticos estándar con un foco de mayor profundidad, lo que da la impresión de una imagen en 3D [19]. Los materiales sintetizados fueron sometidos a esta técnica y análisis por espectroscopía de dispersión de energía de rayos X, con el objetivo de observar su morfología y composición elemental, los análisis fueron realizados en un sistema OXFORD JSM-6701 F de alto y bajo vacío.

Adicionalmente, el área superficial para cada catalizador se determinó aplicando el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) a las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno obtenidas usando el sistema Tristan II 3020 (Micrometrics Instrument).

#### **2.4.4 Determinación del fluoruro en los catalizadores**

La determinación del fluoruro incorporado en el catalizador fue realizada con base en la norma mexicana: NMX-AA-077-SCFI-2001 [77]. El análisis fue desarrollado a través de la destrucción del complejo colorido zirconilo-SPADNS (método indirecto). La preparación del complejo consta del siguiente proceso:

- a) El cloruro de zirconilo fue preparado a partir de la disolución de 26.2 mg de zirconilo octahidratado en 20 mL de agua. Después se añadieron 20 mL de HCl, la disolución se aforó hasta 100 mL con agua desionizada.
- b) El reactivo 2(*p*-sulfofenilazo) 1,8-dihidroxi-3,6 naftalendisulfonato de sodio (SPADNS) se preparó a partir de la disolución de 192 mg del

reactivo en agua, la disolución se aforó a 100 mL.

- c) El complejo zirconilo-SPANDS se preparó con la mezcla de las 2 disoluciones a volúmenes iguales, obteniendo un complejo colorido.

Por otra parte, al ZnO-F se le realizó un tratamiento para la extracción del flúor, tomando como referencia el método 3052 EPA el cual es aplicable para digestión ácida de matrices orgánicas e inorgánicas. Las condiciones iniciales de la extracción por cada 0.1 g de material fueron: 1 mL de  $\text{HNO}_3$  (concentrado), 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Posteriormente, la fase de extracción se realizó por microondas con base en las condiciones de la **Tabla 2.3**.

**Tabla 2.3** Condiciones de la digestión por microondas.

<b>Etapas</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tiempo (min)</b>
Pre-digestión	20	20
Rampa de calentamiento	≈ 200	15
Digestión	200	15
Enfriamiento	Ambiente	30

Obtenido el digerido, se aforó a 10 mL con agua bidestilada. La cuantificación del flúor por espectrofotometría UV-Vis se realizó a partir de la curva de calibración preparada con disoluciones estándar de NaF desde un rango de concentración de 0.2 hasta 1.2 mg  $\text{L}^{-1}$ . Por último, se tomaron alícuotas de 5 mL de la muestra del digerido y se mezclaron con 0.5 mL del complejo zirconilo-SPADNS, se agitó y se registró su absorbancia a una longitud de onda de 570 nm.

## **2.5. Determinación de fármacos por LC-MS/MS**

### **2.5.1 Muestreo del EH**

El hospital seleccionado para el muestreo de agua residual de sus descargas, está localizado en el área urbana de San Nicolás de los Garza, Nuevo León. Éste es un hospital público de segundo nivel, perteneciente a los servicios de salud del Estado de Nuevo León. Cuenta con 343 camas divididas en 9 departamentos; Urgencias Médico-Quirúrgicas, Unidad Quirúrgica, Consulta Externa, Hospitalización, Laboratorio Clínico, Radiología e Imagen, Anatomía Patológica, Citología y Endoscopia. Específicamente, el muestreo se realizó tomando como base la NOM-AA-003-1980 [78]. La recolección de las muestras fue en dos diferentes periodos: mayo 2017 y marzo 2018. El muestreo fue manual, sistemático, con una recolección de muestras puntuales (2 L) cada hora por un periodo de 8 h (8:00am--3:00 pm). Finalmente, las muestras fueron mezcladas obteniendo así una muestra compuesta que representa el promedio de las variaciones de los fármacos. Las muestras fueron depositadas en botes ámbar de 1 L y almacenadas a 4 °C para su posterior traslado al laboratorio.

### **2.5.2 Tratamiento y caracterización de las muestras.**

Una vez en el laboratorio, las muestras fueron filtradas con mallas de acero inoxidable (diámetro = 1 mm) para la eliminación de los sólidos de mayor tamaño. Posteriormente, se filtraron con papel filtro (50x50 cm, poro grande) y fueron resguardadas a -20 °C para su posterior análisis.

La caracterización del agua residual recolectada se realizó mediante la determinación de parámetros como la demanda bioquímica de oxígeno (DBO) y demanda química de oxígeno (DQO), tomando como referencia las normas oficiales mexicanas: NMX-AA-028-SCFI-2001 y NMX-AA0-030-SCFI-2001 para DBO y DQO respectivamente [79,80]. Otros parámetros determinados fueron: pH, conductividad, COT, carbono inorgánico (CI), iones inorgánicos (aniones;  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ; cationes,  $\text{NH}_4^+$ ).

COT y CI: la determinación de COT y CI fue realizada por medio de un analizador de carbono orgánico total SHIMADZU  $V_{\text{CSH}}$ . El método se basa en una oxidación catalítica en un horno con malla de platino a una temperatura de  $680^\circ\text{C}$  y un flujo de aire (gas acarreador) de  $130 \text{ mL min}^{-1}$ . El resultado de la combustión es agua y  $\text{CO}_2$ ; el agua se vaporiza y se elimina mediante condensación, el carbono total (orgánico e inorgánico) se oxida a  $\text{CO}_2$  y se mide en un detector de infrarrojo no dispersivo ( $1720\text{-}1750 \text{ cm}^{-1}$ ) obteniendo el carbono total. Posteriormente se obtiene el CI por medio de una acidificación (ácido fosfórico) de la muestra y se analiza otra vez por el detector de infrarrojo. Finalmente, la diferencia entre el carbono total y CI dan como resultado el COT [81].

Iones inorgánicos (aniones y cationes): la determinación de los aniones ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$  y  $\text{PO}_4^{3-}$ ) y el catión ( $\text{NH}_4^+$ ), fue realizada a través de un equipo cromatográfico de intercambio iónico Dionex ICS-110, con detector de conductividad, marca Thermo Fisher, USA. Los métodos analíticos fueron

predeterminados de acuerdo a las recomendaciones del fabricante para la determinación de aniones y cationes respectivamente, (ver **Anexo A, Tabla A1**).

### **2.5.3 Extracción fase sólida (EFS)**

La metodología para la determinación de los fármacos del agua residual hospitalaria se adaptó del método EPA 1694 para la determinación fármacos en agua [82]. La EFS se realizó en cartuchos Oasis HLB (500 mg, 6 cc) de Waters Corporation Milford, E.U.A. Antes de la extracción, la fase estacionaria Oasis HLB (balance hidrofóbico-lipofílico) se pre-acondicionó con 4 mL de metanol y 6 mL de agua pura; luego, se pasaron 200 mL de la muestra a través del cartucho a un caudal de 1 mL min<sup>-1</sup>. La fase estacionaria se secó con aire durante 3 min. Los analitos fueron eluidos con 5 mL de metanol a 1 mL min<sup>-1</sup>. Los porcentajes de recuperación fueron obtenidos a través de pruebas de recuperación de los fármacos y los estándares isotópicos, a una concentración de 200 µg L<sup>-1</sup> para cada compuesto. El análisis se realizó por triplicado (n = 3). Posteriormente los eluatos obtenidos fueron analizados por LC-MS/MS.

### **2.5.4 Análisis LC-MS/MS**

El análisis cromatográfico se realizó en un sistema LC-MS/MS operado en modo de ionización positivo y negativo. La adquisición de datos se realizó con el Software Analyst versión 1.6. La separación cromatográfica se realizó

mediante un módulo de separaciones UFLC Shimadzu, equipado con una bomba cuaternaria, inyector automático, compartimento de columna termostatizada a 40°C, columna Kinetex C-18 (50 x 4.6 mm, id 2.6 µm) (Phenomenex) y un volumen de inyección de 20 µL. La composición de la fase móvil fue: (A) disolución de acetato de amonio 5 mM y (B) acetonitrilo puro, con elución en modo gradiente lineal, a un caudal desde 0.8 a 1.0 mL min<sup>-1</sup>.

El sistema de cromatografía se acopló a un espectrómetro de masas AB SCIEX QTRAP 3200, equipado con una fuente de ionización por electrospray (Turbo IonSpray) y detector de multiplicador de electrones continuo. El ion molecular (*m/z*) de cada fármaco se optimizó en Q1 por infusión directa de disoluciones individuales a 1000 µg L<sup>-1</sup> para cada compuesto en metanol/agua (50:50 v/v). Los parámetros; voltaje de ionización, temperatura, gas cortina, gas fuente, potencial de entrada, potencial de salida de la celda de colisión y la energía de colisión, también se optimizaron mediante el modo de infusión directa. En la celda de colisión, Q2, se optimizaron 2 transición—fragmento para cada analito, el modo de operación fue ion producto. Posteriormente, se seleccionaron 2 fragmentos para cada compuesto, uno para la cuantificación (fragmento 1) y otra para la confirmación (fragmento 2), estos dos iones fueron monitoreados a través del modo de operación MRM. Durante la selección de los compuestos a determinar en las muestras recolectadas del EH, se tomaron en consideración los fármacos de mayor incidencia en su detección durante los monitoreos en efluentes hospitalarios, agua residual urbana y en efluentes de WWTPs en México y en el mundo [30-53]. Durante la revisión anterior, se



generó una base de datos con los 30 fármacos de mayor frecuencia de detección. La información recolectada para cada compuesto fue el ion molecular y 2 fragmentos característicos (**Tabla 2.4**). Posteriormente, los datos fueron procesados en el sistema LC-MS/MS en modo de operación MRM.

**Tabla 2.4** Fármacos seleccionados para su determinación en las muestras recolectas del EH.

Fármacos	Ion molecular (m/z)	Fragmento (m/z)	Fragmento (m/z)	Grupo terapéutico
Diclofenaco	294	250	214	Antiinflamatorio no esteroideo
$\beta$ -estradiol	271	183	145	Hormona estrogénica
Cafeína	194	137	109	Alcaloide
Omeprazol	346	136	197	Tratamiento de úlcera gástrica
17- $\alpha$ -etinilestradiol	295	159	145	Estrógeno derivado del estradiol
Ciprofloxacino	332	288	231	Antibiótico
Ibuprofeno	205	161	119	Antiinflamatorio no esteroideo
Metoclopramida	300	227	196	Antiemético
Metoprolol	268	116	77	$\beta$ -Bloqueador
Clopidogrel	322	212	184	Anticoagulante
Acetaminofén	152	110	65	Analgésico
Glibenclamida	494	369	169	Antidiabético
Oxcarbazepina	253	208	180	Antiepiléptico
Isoniazida	136	106	78	Antifímicos
Nifedipina	347	315	253	Antianginal
Amoxicilina	365	348	114	Antibiótico
Rosuvastatina	482	258		Estatina
Estrona	271	253	133	Hormona estrogénica
Ampicilina	350	160	191	Antibiótico
Naproxeno	229	169	185	Analgésico
Fluoxetina	310	148	44	Antidepresivo
Sulfametoxazol	254	92	156	Antibiotico
Atenolol	267	145	190	$\beta$ -Bloqueador
Norfloxacin	320	302	273	Antibiótico
Metformina	130	60	71	Antidiabético
Atorvastatina	559	440	250	Estatina
Loratadina	383	337	267	Antihistamínico
Losartán	421	127	179	Angiotensin II receptor antagonista
Enalapril	377	234	303	Angiotensin II receptor antagonista
Ketoprofeno	253	209	197	Antiinflamatorio no esteroideo

### 2.5.5 Validación del método analítico

El método analítico fue validado a través de diferentes parámetros analíticos como son linealidad, límites de detección (LODs), límites de cuantificación (LOQs), porcentajes de recuperación y supresión de señal. Es importante mencionar que, el agua residual hospitalaria es una mezcla de diferentes contaminantes (desinfectantes, metales, detergentes, etc.). Por lo tanto, durante la determinación de fármacos por LC-MS/MS, el efecto de matriz fue evaluado a través de la supresión de señal de los diferentes analitos (los componentes de la matriz suprimen la intensidad de los iones de interés). Para la cuantificación de los analitos, el método de estándar interno (EI) fue usado para compensar los efectos de matriz durante la determinación de los fármacos en el agua residual hospitalaria.

Inicialmente, la corrección del efecto de matriz fue realizada con los 4 estándares isotópicos (carbamazepina-d2, levocetirizina-d4, acetaminofén-d4 y sulfametoxazol-d4), estos fueron usados como estándares internos, uno para cada grupo de fármacos. El criterio para la selección de estos fue con base en la similitud en los parámetros de operación del espectrómetro de masas y la estructura química para cada grupo de fármacos. Por lo tanto, la calibración por el método de EI fue usada para la corrección de los efectos de matriz. Para esta calibración, soluciones estándar de cada analito fueron preparadas en agua pura; el EI correspondiente fue adicionado a una concentración de  $200 \mu\text{g L}^{-1}$  en todos los niveles de concentración para cada compuesto. La relación área del

compuesto/área del estándar interno para cada nivel de concentración fue considerado para la generación de las curvas de calibración para cada uno de los analitos analizados.

La linealidad fue evaluada acorde al coeficiente de correlación ( $R^2$ ) por regresión lineal a través de la inyección de disoluciones estándar de cada analito, al menos 5 niveles de concentración fueron evaluados por triplicado en un rango de concentraciones desde 0.1 a 400  $\mu\text{g L}^{-1}$ . El LOD y LOQ fueron evaluados con la inyección de las disoluciones estándar de cada analito a niveles de concentración correspondientes a una relación señal/ruido de  $> 3$  para LOD y  $> 10$  para LOQ [82]. La precisión fue expresada como repetibilidad en términos de la desviación estándar relativa (DSR). La exactitud del método fue evaluada a través de los porcentajes de recuperación obtenidos de las muestras de agua residual hospitalaria enriquecidas con los analitos a una concentración de 200  $\mu\text{g L}^{-1}$  de cada compuesto. Las muestras fueron analizadas por triplicado (LC-MS/MS) antes y después de enriquecer las muestras del EH. Los porcentajes de recuperación fueron calculados como la relación entre la concentración del compuesto después del proceso de EFS ( $C_A$ , muestra enriquecida) menos la concentración detectada en las muestras del EH ( $C_B$ , muestra no-enriquecida) dividido entre la concentración teórica adicionada en la muestra ( $C_C$ ) (**Ec. 5**) [31].

$$\text{Recuperación (\%)} = \left( \frac{(C_A - C_B)}{C_C} \right) * 100 \quad (\text{Ec. 5})$$

Por otro lado, el cálculo de la supresión de iones (expresado en porcentaje) para cada analito fue evaluado (Ec. 6) [83]; el área de pico en la muestra del EH enriquecida con los analitos analizados ( $A_A$ ) se restan primero por el área de pico del compuesto en la muestra del EH no-enriquecida ( $A_B$ ), los valores obtenidos fueron comparados con el área de pico de los analitos en la solución estándar agua/metanol (50:50, v/v) enriquecidos con los analitos analizados ( $A_C$ ).

$$\text{Supresión de iones (\%)} = \left( 1 - \frac{(A_A - A_B)}{A_C} \right) * 100 \quad (\text{Ec. 6})$$

## **2.6 Degradación fotocatalítica de los fármacos**

### **2.6.1 Método cromatográfico (HPLC-DAD) para el monitoreo de los fármacos durante su degradación fotocatalítica**

Una vez determinados los fármacos del EH, se procedió a establecer un método cromatográfico para su separación utilizando cromatografía de líquidos con detector de arreglo de diodos (DAD). El equipo utilizado fue un sistema YL 9100, con bomba cuaternaria, desgasificador, inyección automatizada volumen de muestra de 20  $\mu\text{L}$  y detector DAD. La columna utilizada fue  $\text{C}_{18}$  Phenomenex (5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4.6 mm), como fase móvil se usaron mezclas de acetonitrilo:agua en medio ácido (ácido fórmico) y básico (acetato de amonio); se evaluaron diferentes condiciones de elución tanto isocráticas como en gradiente, caudales y tiempos de análisis cromatográfico, hasta encontrar las mejores condiciones para la elución de los fármacos. Una vez obtenidas las condiciones

cromatográficas, se realizaron las curvas de calibración con disoluciones estándar desde 0.5 a 12 mg L<sup>-1</sup>. La ecuación de la curva de calibración se estimó tomando como señal analítica el área bajo la curva del pico cromatográfico, con corrección en línea base. Por último, se determinaron los parámetros analíticos del método como linealidad, LOD y LOQ.

### **2.6.2 Evaluación de la actividad fotocatalítica durante la degradación de una mezcla de fármacos bajo radiación solar natural**

La degradación fotocatalítica de los fármacos se realizó bajo radiación solar natural. Durante estos experimentos, 10 analitos (enalapril, metformina, isoniazida, atenolol, acetaminofén, cafeína, sulfametoxazol, naproxeno, losartán y oxcarbazepina) fueron usados para evaluar la actividad fotocatalítica de los materiales ZnO and ZnO-F11. La reacción de degradación se desarrolló en un reactor batch bajo las siguientes condiciones: volumen de muestra 250 mL, pH 8, radiación solar natural, masa del fotocatalizador 1 g L<sup>-1</sup> y agitación por 30 min sin luz (adsorción). Las pruebas fotocatalíticas fueron divididas en dos secciones: mezcla e individual. Durante la degradación en mezcla, la disolución fue enriquecida con cada analito a una concentración de 3 mg L<sup>-1</sup> (mezcla total 30 mg L<sup>-1</sup>). Por otro lado, en la degradación individual, la disolución fue enriquecida con cada fármaco a una concentración de 10 mg L<sup>-1</sup>. En ambos casos, se determinó el grado de mineralización mediante la determinación del COT. Durante el proceso fotocatalítico, la intensidad de la radiación UV del

espectro solar se midió con un radiómetro UV global Kipp & Zonen CUV 5, la intensidad de promedio fue de  $35 \text{ W m}^{-2}$ . Las pruebas fotocatalíticas solares fueron realizadas en días totalmente soleados y despejados durante el verano de 2019. La reacción se monitoreó por HPLC-DAD a los 20, 40, 80, 120, 260, 400  $\text{kJ m}^{-2}$  de energía acumulada, hasta un límite de 700  $\text{kJ m}^{-2}$ . El seguimiento del abatimiento del COT fue hasta 700  $\text{kJ m}^{-2}$  de energía acumulada. Las alícuotas fueron filtradas utilizando filtros Phenex RC (celulosa regenerada) de  $0.45 \mu\text{m}$ .

## **2.7 Detección de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica**

Inicialmente, la detección de los principales productos de transformación se realizó de manera individual para cada fármaco, discriminando los principales intermediarios de reacción para cada uno de los 10 analitos. Posteriormente, los intermediarios fueron monitoreados durante la degradación de la mezcla de los 10 fármacos. El proceso de degradación fue realizado en un reactor batch conteniendo 15 mL de disolución, pH 8, masa del fotocatalizador  $1 \text{ g L}^{-1}$ , bajo radiación solar simulada y tiempo de reacción de 60 min. Nuevamente, las pruebas fotocatalíticas fueron divididas en dos secciones: mezcla e individual. Durante la degradación en mezcla, la disolución fue enriquecida con cada analito a una concentración de  $3 \text{ mg L}^{-1}$  (mezcla total  $30 \text{ mg L}^{-1}$ ). Por otro lado, en la degradación individual, la disolución fue enriquecida con cada fármaco a una concentración de  $25 \text{ mg L}^{-1}$ . En ambos casos, las pruebas fotocatalíticas

fueron realizadas en un simulador solar Q-SUN Xe-1 Xenon Test Chamber equipado con una lámpara de arco de Xenón. La detección de los productos de transformación se realizó en el sistema UPLC-ESI-MS/MS, Acquity UPLC I Class, Waters system. La separación cromatográfica fue realizada en una columna Acquity RP18 (2.1 mm d.i. x 50 mm) (Waters), a un caudal de 1.0 mL min<sup>-1</sup> en modo de elución por gradiente. La fase móvil fue: (A) 5% metanol, 95% agua, 2 acetato de amonio, and (B) 75% metanol, 20% acetonitrilo, 5%, 2 mM acetato de amonio. El programa de elución por gradiente fue: inicio (100% A : 0% B), 8 min (50% A : 50% B) and 10 min (0% A : 100% B), 12 min (0% A : 100% B), 15 min (100% A : 0% B) and 17 min (100% A : 0% B). El sistema MS/MS fue XEVO TQ-S, la interfase por electrospray (ESI) fue usada para el análisis MS en ionización positiva y negativa a través de modo de escaneo *full scan* y una adquisición de datos entre 100-2000  $\mu$  s<sup>-1</sup>. El voltaje de ionización fue 1 kV y -1 kV para ionización positivo y negativa respectivamente, flujo de gas de desolvatación de 600 L h<sup>-1</sup> y resolución de masa nominal. El monitoreo de los productos de transformación se realizó a 3 tiempos de reacción: 5, 30 y 60 min. Las alícuotas fueron filtradas utilizando filtros Phenex RC (celulosa regenerada) de 0.45  $\mu$ m.

## Capítulo 3

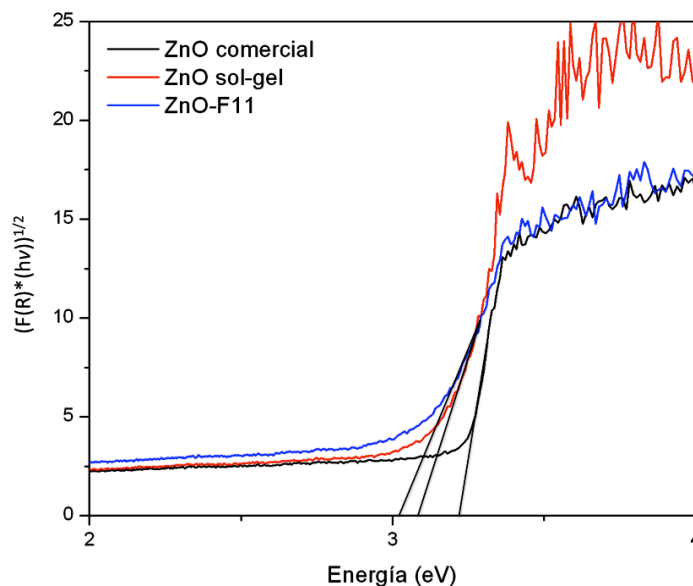
### Caracterización de los materiales ZnO y ZnO-F11

La caracterización de los catalizadores se realizó por espectroscopia UV-Vis con reflectancia difusa, difracción de rayos X y microscopía electrónica de barrido.

#### 3.1 Espectroscopia UV-Vis con reflectancia difusa

La determinación del valor de la  $E_g$  de los catalizadores se realizó a partir de los espectros UV-Vis con reflectancia difusa registrados en el intervalo de longitudes de onda de 200-800 nm usando la función Kubelka-Munk. Los valores de  $E_g$  fueron obtenidos al graficar la función modificada de Kubelka-Munk en función de la energía de la luz absorbida (eV) extrapolando una línea recta en el cambio de pendiente hacia el eje de la abscisa. En la **Figura 3.1** se muestran los espectros donde se observa un desplazamiento de los bordes de absorción del ZnO y ZnO-F11 hacia energías correspondientes a la región visible respecto al ZnO comercial.





**Figura 3.1** Gráfica de la función Kubelka Munk vs energía para los materiales ZnO comercial, ZnO, ZnO-F11.

En relación al desplazamiento del borde de absorción del ZnO comparado con el del ZnO-F11 es mínimo. Di Valentin & Pacchioni (2013) [84], han reportado que la incorporación del ion fluoruro en  $\text{TiO}_2$ , no reduce notablemente el ancho de energía prohibida. Sin embargo, atribuyen a la diferencia de cargas que ocasiona la sustitución de ion fluoruro por el oxígeno, la generación de un nuevo nivel electrónico, por debajo de la banda de valencia del ZnO, el cual puede actuar como trampa de  $e^-$ , y así evitar la recombinación del par  $e^-h^+$ . En la **Tabla 3.1** se muestran los valores de la  $E_g$  para los 3 catalizadores.

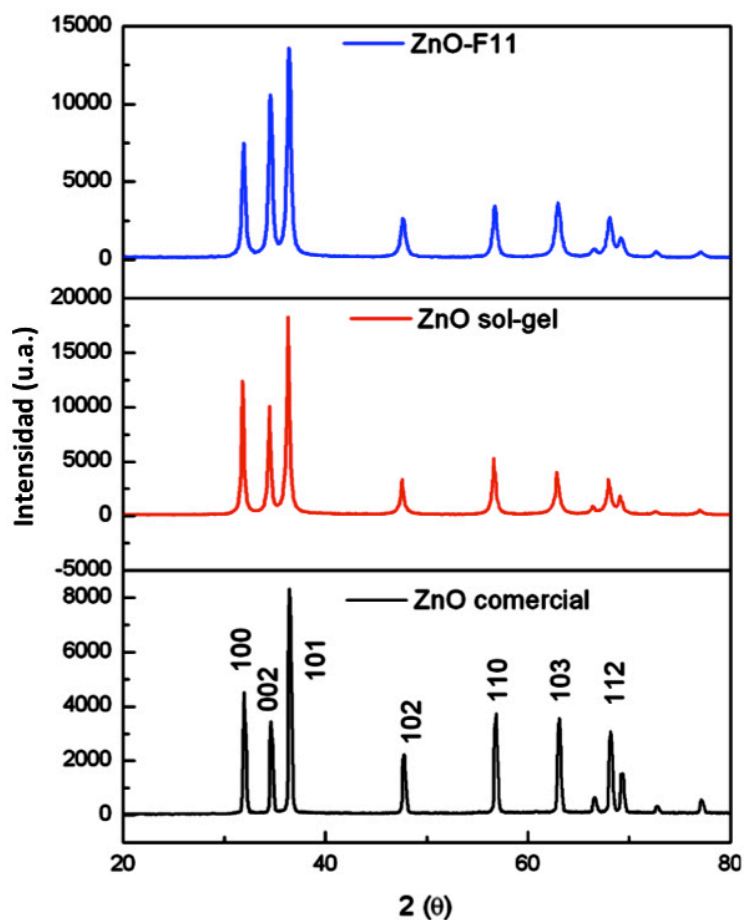
**Tabla 3.1** Valores de la  $E_g$  para ZnO comercial y catalizadores sintetizados.

Materiales	$E_g$ (eV)	Longitud de onda (nm)
<b>ZnO comercial</b>	3.20	388
<b>ZnO sol-gel</b>	3.07	404
<b>ZnO-F11</b>	3.01	412

Los resultados demuestran que el método de síntesis sol-gel y la incorporación de impurezas, tiende a disminuir ligeramente el valor de la  $E_g$  de los catalizadores a energías correspondientes a la región visible del espectro electromagnético, lo cual puede favorecer la activación del material modificado con el uso de radiación solar natural en el proceso fotocatalítico.

### 3.2 Difracción de rayos X

En la **Figura 3.2** se muestran los difractogramas de los catalizadores ZnO comercial, ZnO y ZnO-F11.



**Figura 3.2** Difractogramas de los catalizadores ZnO comercial, sol-gel y ZnO-F11.

Los patrones característicos de los difractogramas corresponden a la fase cristalina wurtzita (JCPDS standard card No. 36-1451). Se observó que la incorporación del fluoruro no modifica la fase cristalina característica del ZnO. Los patrones del material modificado con el ion fluoruro son de menor intensidad y mayor ensanchamiento, ésto se atribuye a que la incorporación del fluoruro en la red cristalina, suprime el crecimiento de los planos cristalinos del ZnO, debido al surgimiento de tensiones por la cantidad de fluoruro incorporado, dando lugar a un tamaño de cristalito menor [85]. Los patrones de difracción de cada uno de los materiales, fueron utilizados para el cálculo del tamaño de cristalito, tomando como base el pico de mayor intensidad aplicando la ecuación de Scherrer [75]. En la **Tabla 3.2** se muestran los tamaños de cristalito para los materiales.

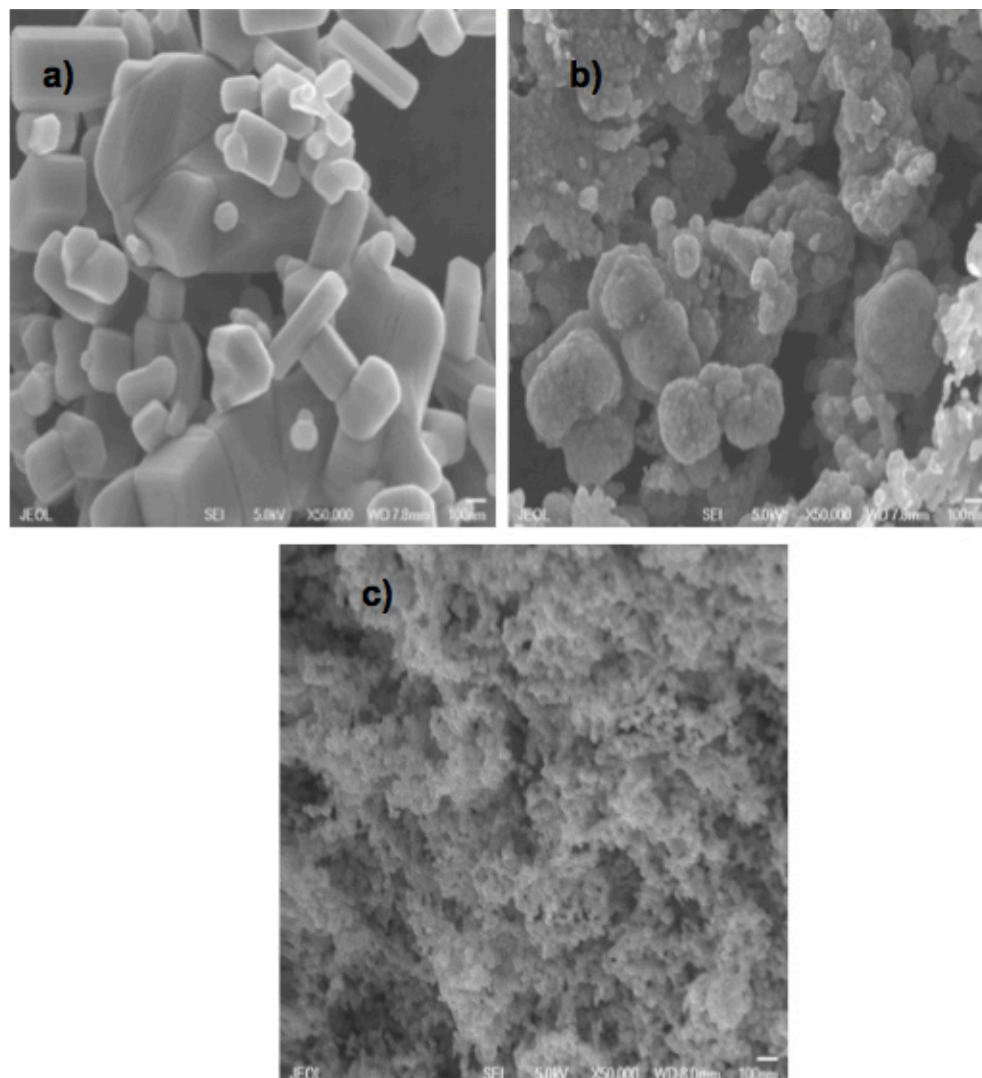
**Tabla 3.2** Tamaño de cristalito de los catalizadores sintetizados.

Material	Tamaño de cristalito (nm)
<b>ZnO comercial</b>	25.45
<b>ZnO</b>	25.15
<b>ZnO-F11</b>	16.33

Los valores para los materiales ZnO sol-gel y comercial presentaron tamaño de cristalito similar. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente la incorporación del fluoruro provoca la disminución del tamaño de cristalito (16.33 nm).

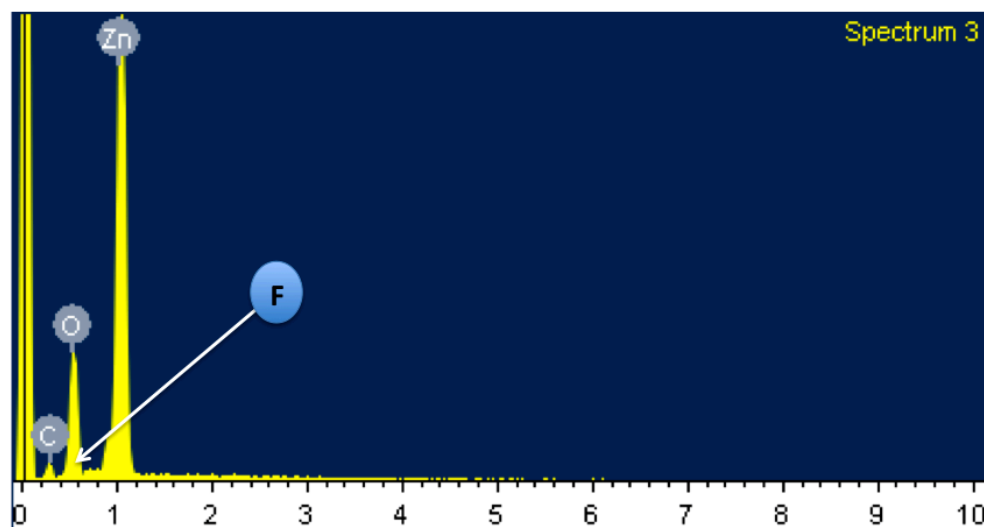
### 3.3 Microscopía electrónica de barrido

El análisis por microscopía electrónica permitió analizar la morfología y composición elemental de los materiales. El nivel de magnificación utilizado fue de 50,000X, tomándose 10 puntos de análisis para cada muestra. La **Figura 3.3** muestra las micrografías de los 3 materiales. La imagen 3.3a) corresponde al ZnO comercial donde se observan partículas de tamaño aproximado de 35.2 nm y de forma hexagonal, característica de la wurtzita. Por otro lado, las imágenes 3.3b y 3.3c) pertenecen a los materiales ZnO y ZnOF-11. Al material ZnO le corresponde un tamaño aproximado de partícula 40.2 nm y forma de aglomerados de gran tamaño. Por otro lado, al ZnO-F11 posee tamaño aproximado de partícula de 21.3 nm y forma de aglomerados más uniformes, ésto como consecuencia de la incorporación del fluoruro, provocando que la nucleación y crecimiento de la partículas sea inhibido. Este tipo de aglomeraciones son características durante la incorporación del ion fluoruro en el ZnO a través del método sol-gel [86].



**Figura 3.3** Imágenes de SEM de los materiales: a) ZnO comercial, b) sol-gel y c) ZnO-F11.

Por otro lado, la **Figura 3.4** presenta los espectros de emisión (espectroscopia de dispersión de energía) del material ZnO-F11, donde se observan las líneas de emisión características de los átomos de carbono, oxígeno y zinc. La señal característica del flúor no es detectada, debido a que la línea de emisión del oxígeno (0.525 keV) está situada muy cerca de la del flúor (0.677 keV), provocando interferencia en su detección.



**Figura 3.4** Espectro de emisión del material ZnO-F11.

Por otro lado, el área superficial de los materiales fueron obtenidas de mediciones de las isothermas adsorción-desorción de nitrógeno usando la ecuación BET (**Tabla 3.3**).

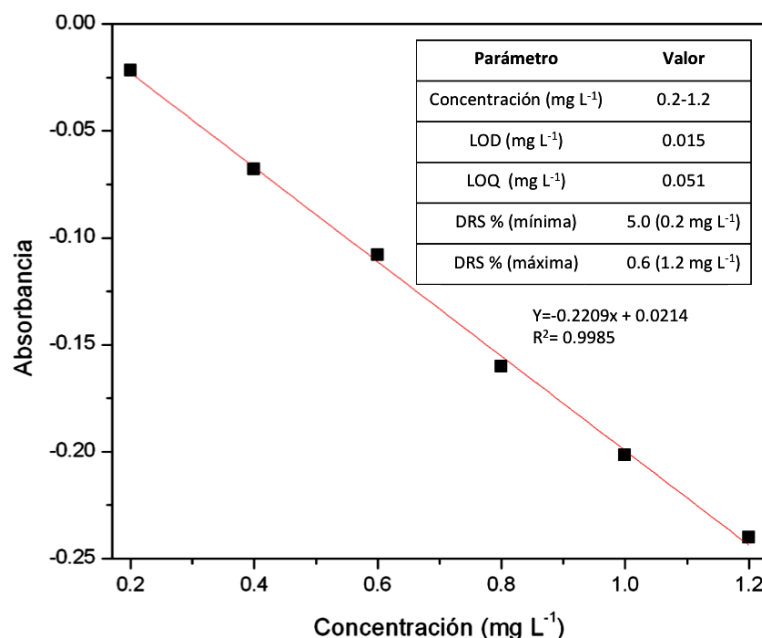
**Tabla 3.3** Área superficial del ZnO comercial y los materiales sintetizados.

Material	Área superficial ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )
ZnO comercial	3.03
ZnO	18.71
ZnO-F11	8.73

El área superficial fue más alta para los materiales sintetizados comparado con el catalizador comercial. Sin embargo, se ha reportado que al aumentar el contenido flúor en los materiales de ZnO modificados, también aumenta el área superficial [75]. Lo anterior no fue demostrado en este estudio, debido a una mayor área superficial del ZnO sin modificar.

### 3.4 Determinación del fluoruro en el catalizador ZnO-F

A través del método espectrofotométrico mencionado en la **sección 2.4.4.** se determinó la cantidad de fluoruro incorporado en el material. El principio del método es con base en la reacción de los iones fluoruro que destruyen el complejo colorido zirconilo-SPANDS (color rojo), formando el complejo  $\text{ZrF}_6^{2-}$  (incoloro). Por lo tanto, durante el análisis, la absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de fluoruros, debido a que se mide la disminución del color rojo al formarse el complejo incoloro. La **Figura 3.5** muestra la curva de calibración del fluoruro en un intervalo de 0.2—1.2  $\text{mg L}^{-1}$ .



**Figura 3.5** Curva de calibración del ion fluoruro a través del espectrofotómetro UV-Vis.

La incorporación del fluoruro en el catalizador fue evaluada en el porcentaje teórico de 15%, buscando una máxima incorporación del 10%. En la

**Tabla 3.4** se muestra el porcentaje experimental incorporado de fluoruro en el material.

**Tabla 3.4** Porcentaje de fluoruro incorporado obtenido aplicando el método zirconilo-SPANDS (n=2).

Materiales	% Teórico	% Experimental
ZnO-15	15	11.55 ±2.24

La incorporación del fluoruro fue menor respecto al añadido teóricamente durante la síntesis. Durante la incorporación teórica del 15% sólo se incorporó el 11.55%. La máxima incorporación esperada de acuerdo a lo reportado [75] era 10%, sin embargo, en esta síntesis se obtuvo un 11%. A partir de estos resultados, el material fue nombrado ZnO-F11 para usarlo en la degradación fotocatalítica de una mezcla de fármacos.



## Capítulo 4

### Determinación de fármacos en las muestras de agua residual hospitalaria

#### 4.1 Análisis fisicoquímico de las muestras de agua residual recolectadas de un hospital público del área metropolitana de Monterrey

El análisis fisicoquímico del EH se llevó a cabo en muestras recolectadas en el agua de descarga de un hospital del área metropolitana de Monterrey en dos diferentes épocas de muestreo (mayo 2017 y marzo 2018). La **Tabla 4.1** muestra un resumen de resultados de los diferentes parámetros determinados.

**Tabla 4.1** Análisis fisicoquímico de las muestras de agua residual del EH.

Parámetro	Mayo 2017	Marzo 2018	****NMX-001-1996
*DQO (mg L <sup>-1</sup> )	437.2	392.5	NI
**DBO (mg L <sup>-1</sup> )	192.6	219.2	150
Coeficiente (DBO/DQO)	0.4	0.5	NI
COT (mg L <sup>-1</sup> )	147.2	151.4	NI
Cl <sup>-</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	169.5	66.6	NI
pH	8.1	8.3	6.5-8.5
Conductividad (mS cm <sup>-1</sup> )	1245.2	1375.4	NI
*** NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	742.3	430.4	60
*** Cl <sup>-</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	239.5	183.7	250
*** NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	10.8	5.2	60
*** PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	50.8	39.3	10
*** SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	279.2	263.2	NI

\*NMX-AA-030-SCFI-2001, \*\*NMX-AA-028-SCFI-2001, \*\*\* Cromatografía de intercambio iónico.

\*\*\*\*NMX-001-Semarnat-1996. NI=no incluido en la norma.

La variabilidad de la concentración de la DBO y DQO en las muestras recolectadas en ambos periodos de muestreo, es atribuida a que el EH es una mezcla de contaminantes tanto orgánicos e inorgánicos, donde la DQO mide el

consumo de oxígeno para la oxidación tanto de la materia orgánica como de la inorgánica, mientras que la DBO únicamente mide el consumo de oxígeno para la biodegradación de la materia orgánica [87]. La variación en la relación DBO/DQO, representa un cambio en coeficiente de biodegradabilidad del agua residual. Esta relación, determina que valores  $> 0.5$  representa un efluente biodegradable y valores de  $< 0.5$  representan un efluente no biodegradable [87]. En el agua residual recolectada en el periodo de mayo 2017, el coeficiente fue de 0.4, representando un efluente no biodegradable; mientras que para el efluente del periodo de marzo 2018, el coeficiente fue de 0.5, representando un efluente biodegradable. Estos resultados, confirman la problemática que existe en la variabilidad de los contaminantes que pueden estar presentes en los EH, repercutiendo de manera directa en la eficiencia de los diferentes procesos de tratamiento cuando el agua residual hospitalaria es sometida a procesos convencionales en las PTAR.

Otros estudios en la identificación de fármacos de EH, presentan resultados similares a los obtenidos. Particularmente, Verlicchi *et al.*, (2010) [29], realizaron la revisión de 16 investigaciones relacionadas con la determinación de contaminantes en EH. Los resultados con respecto al DQO y DBO promedio, fueron 200 y 500 mg L<sup>-1</sup>, respectivamente, obteniendo un coeficiente de biodegradabilidad promedio del 0.4. Por otro lado, Carraro *et al.*, (2016) [88], realizaron la recopilación de once investigaciones relacionadas con las características fisicoquímicas de EH. Con respecto a la DQO, los valores

oscilaron entre 198 y 709 mg L<sup>-1</sup>; para DBO los valores oscilaron entre 68 y 325 mg L<sup>-1</sup>. El coeficiente de biodegradabilidad promedio fue del 0.38.

Por otro lado, se determinaron concentraciones de iones inorgánicos como Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> y PO<sub>4</sub><sup>-3</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. El ion inorgánico que se presentó en mayor concentración en las muestras recolectadas en las dos épocas fue el catión NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, con 742.3 y 730.4 mg L<sup>-1</sup> en mayo 2017 y marzo 2018, respectivamente. Los aniones que se determinaron en mayor concentración en las muestras recolectadas en las dos épocas fueron el SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> (279.2 y 263.2 mg L<sup>-1</sup>), seguido del Cl<sup>-</sup> (239.5 y 183.7 mg L<sup>-1</sup>). Las concentraciones de los iones Cl<sup>-</sup> fueron similares a las presentadas en diferentes estudios relacionados con efluentes hospitalarios [29,88]. Sin embargo, las concentraciones de los iones SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup> fueron más elevadas en el presente estudio de EH comparadas con las reportadas en la literatura. El pH del EH recolectado en ambas épocas fue similar, de naturaleza básica (pH=8), este valor coincide con los obtenidos en estudios previos de EH [29].

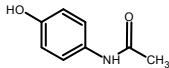
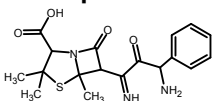
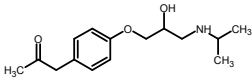
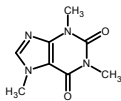
## **4.2 Determinación de fármacos**

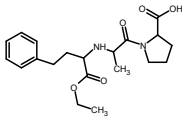
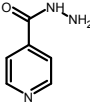
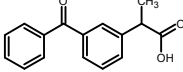
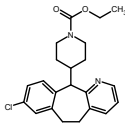
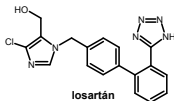
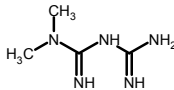
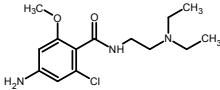
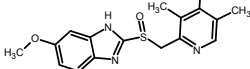
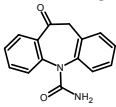
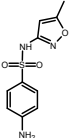
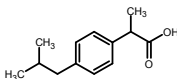
### **4.2.1 Análisis LC-MS/MS**

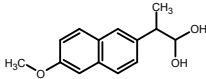
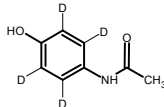
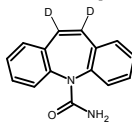
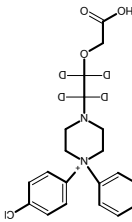
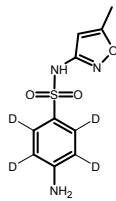
La metodología analítica usando EFS y LC-MS/MS fue implementada para la determinación de fármacos presentes en el agua de descarga de un hospital público. Inicialmente, los compuestos a determinar fueron seleccionados

basados en su detección y ocurrencia en efluentes hospitalarios, agua residual urbana y efluentes de PTAR en México y en el mundo (Ver **sección 2.5.4, Tabla 2.4**). Inicialmente, 30 fármacos de 15 diferentes grupos terapéuticos fueron seleccionados. Posteriormente, la información del ion precursor y 2 diferentes transiciones para cada compuesto fueron procesadas en el sistema LC-MS/MS y analizadas a través del modo de operación MRM. El análisis previo demostró la capacidad de detección del sistema LC-MS/MS, permitiendo la identificación de 16 fármacos (diferentes grupos terapéuticos): sulfametoxazol, metformina, enalapril, metoclopramida, naproxeno, cafeína, isoniazida, ampicilina, loratadina, omeprazol, ketoprofeno, ibuprofeno, acetaminofén, losartán, atenolol y oxcarbazepina (ver **Anexo B, Imágenes B1 y B2**). Por lo tanto, 16 fármacos y 4 estándares internos fueron seleccionados para la implementación del método analítico (**Tabla 4.2**).

**Tabla 4.2** Fármacos detectados en las muestras recolectas del EH.

Compuesto	Grupo terapéutico	Formula molecular	Peso molecular (g mol <sup>-1</sup> )	No. CAS
<b>Acetaminofén</b> 	Analgésico	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151.16	103-90-2
<b>Ampicilina</b> 	Antibiótico	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	349.40	69-53-4
<b>Atenolol</b> 	β-bloqueador	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	266.34	29122-68-7
<b>Cafeína</b> 	Estimulante	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	194.19	58-08-2

<b>Enalapril</b> 	Enzima convertidora de angiotensina	$C_{20}H_{28}N_2O_5$	376.45	75847-73-3
<b>Isoniazida</b> 	Antibacterial	$C_6H_7N_3O$	137.14	54-85-3
<b>Ketoprofeno</b> 	Anti-inflamatorio	$C_{16}H_{14}O_3$	245.28	22071-15-4
<b>Loratadina</b> 	Antihistamínico	$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$	382.88	79794-75-5
<b>Losartán</b> 	Angiotensina II	$C_{22}H_{23}ClN_6O$	422.91	114798-26-4
<b>Metformina</b> 	Anti-hiper-glucémico	$C_4H_{11}N_5$	129.16	657-24-9
<b>Metoclopramida</b> 	Antiemético	$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$	299.79	364-62-5
<b>Omeprazol</b> 	Antiulceroso	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	345.41	73590-58-6
<b>Oxcarbazepina</b> 	Antiepiléptico	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	252.27	28721-07-5
<b>Sulfametoxazol</b> 	Antibiótico	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253.27	723-46-6
<b>Ibuprofeno</b> 	Anti-inflamatorio	$C_{13}H_{18}O_2$	206.28	15687-27-1

<b>Naproxeno</b> 	Anti-inflamatorio	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	230.26	2204-53-1
<b>Acetaminofén-d<sub>4</sub></b> 	Analgésico	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> D <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	155.18	64315-36-2
<b>Carbamazepina-d<sub>2</sub></b> 	Antiepiléptico	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	238.28	298-46-4
<b>Levocetirizina- d<sub>4</sub></b> 	Antihistamínico	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O	392.92	1133210-23-7
<b>Sulfametoxazol- d<sub>4</sub></b> 	Antibiótico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	257.3	1020719-86-1

Una vez seleccionados, para la configuración MS/MS se realizó la optimización de los 20 analitos (16 fármacos y 4 estándares internos) a través de infusión directa, obteniendo los parámetros: ion molecular y 2 fragmentos-transiciones (MRM). Los parámetros LC-MS/MS fueron obtenidos en ionización electrospray (ESI). Inicialmente, la señal analítica fue evaluada en ESI positiva y negativa. Los iones precursores de todos los analitos mostraron máxima sensibilidad en ionización positiva. Solamente, el naproxeno, ibuprofeno y levocetirizina-d<sub>4</sub> fueron evaluados en ionización negativa. Posteriormente, el ion precursor, 2 fragmentos-transiciones (MRM), modo de ionización, condiciones de energía de colisión y voltaje de ionización fueron obtenidos para cada

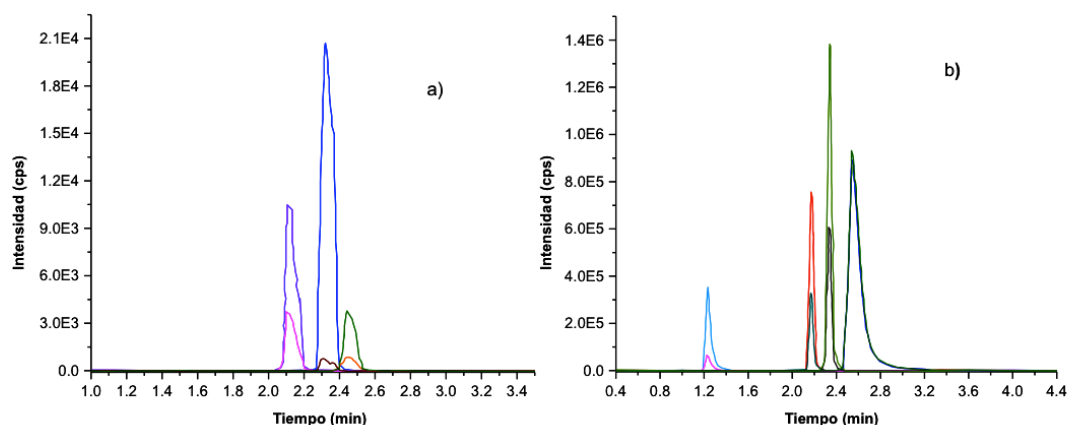
analito; esta información fue procesada en el sistema LC-MS/MS para la detección de cada fármaco en modo de operación MRM. Por otro lado, los analitos fueron subdivididos en 4 grupos para su separación cromatográfica, ésto, considerando sus parámetros LC-MS/MS (modo de ionización, energía de colisión, voltaje de ionización) y las recomendaciones del método EPA 1694 para la determinación fármacos en agua [82]. La **Tabla 4.3** muestra un resumen de todos los parámetros LC-MS/MS obtenidos (ion precursor, 2 transiciones (MRM), modo de ionización, energía de colisión, voltaje de ionización).

**Tabla 4.3** Configuraciones específicas MS/MS para los 16 fármacos de estudio.

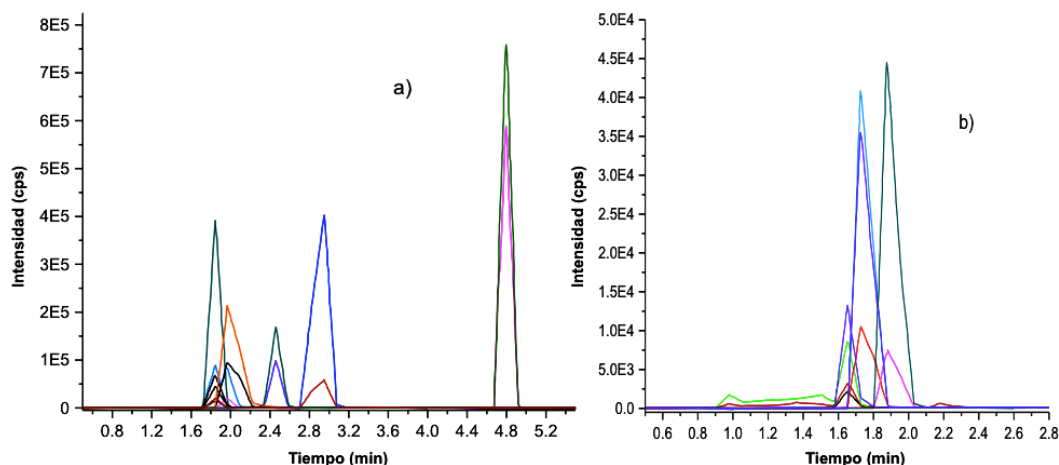
Grupo	Ion precursor (m/z)	Transiciones (MRM)		Energía de colisión (eV)	Voltaje de ionización (V)
Ion Cuantitativo					
Ion Cualitativo					
<b>Grupo 1 (ionización negativa )</b>					
Ibuprofeno	205.2	159.2	161.3	-18	-4500
Naproxeno	229.3	170.2	169	-20	-4500
Levocetirizina-d4	393.5	201.1	166	25	-4500
<b>Grupo 2 (ionización positiva)</b>					
Metformina	130	71.2	60.3	25	5500
Metoclopramida	300.2	227.3	183.6	28	4500
Omeprazol	346.4	198.3	150.1	15	5500
Carbamazepina-d2	240.2	195.2	180.4	35	4500
<b>Grupo 3 (ionización positiva)</b>					
Oxcarbazepina	253.2	180.6	208.7	30	5500
Sulfametoxazol	254.1	108.1	156	30	4500
Loratadina	383.1	266.8	258.8	45	4500
Losartán	423.7	206.8	180.2	50	5500
Enalapril	377.2	234.7	304.6	35	4500
Atenolol	267.2	145.6	74.4	40	4500
Cafeína	195.2	138.7	109.8	40	4000
Sulfametoxazol -d4	258.2	112	160.2	30	4500
<b>Grupo 4 (ionización positiva)</b>					
Isoniazida	137.9	121.2	78.8	30	5500
Ketoprofeno	255.1	209.3	177.3	30	5500
Ampicilina	350.5	106.4	192.1	25	5350
Acetaminofén	152.1	110.1	92.7	30	3500
Acetaminofén-d4	156.1	114.3	96.8	30	3500

\* Estándares isotópicos.

Para el análisis cromatográfico, la elución de los analitos fue realizada en 4 grupos usando fase reversa (Columna C-18) y fase móvil basada en 5 mM de acetato de amonio (A) y acetonitrilo (B). En general, las mismas condiciones de análisis LC-MS/MS fueron establecidas para los 4 grupos de fármacos (ver **Anexo C, Tabla C1**). En las **Figuras 4.1 y 4.2** se muestran los cromatogramas durante el análisis MRM para los 4 grupos.



**Figura 4.1** Cromatogramas durante el análisis MRM. **a) Grupo 1;** levocetirizina-d4 ( $t_R=2.1$  min), ibuprofeno ( $t_R=2.5$  min), naproxeno ( $t_R=2.1$  min); **b) Grupo 2;** metformina ( $t_R=2.0$  min), carbamazepina-d2 ( $t_R=3.0$  min), metoclopramida ( $t_R=3.0$  min), omeprazol ( $t_R=2.1$  min).



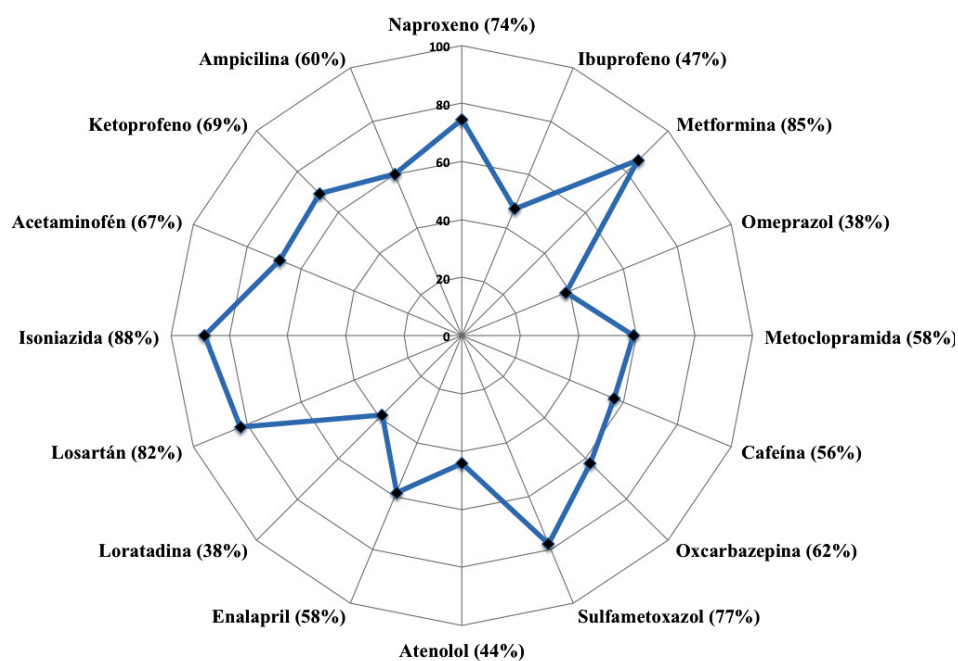
**Figura 4.2** Cromatogramas durante el análisis MRM. **c) Grupo 3;** cafeína ( $t_R=1.9$  min), oxcabazepina ( $t_R=2.7$  min), sulfametoxazol ( $t_R=1.9$  min), sulfametoxazol-d4 ( $t_R=1.9$  min), atenolol ( $t_R=2.1$  min), enalapril ( $t_R=2.0$  min), loratadina ( $t_R=4.4$  min), losartán ( $t_R=2.3$  min); **d) Grupo 4;** isoniazida ( $t_R=1.6$  min), acetaminofén ( $t_R=1.7$  min), acetaminofén-d4 ( $t_R=1.7$  min), ketoprofeno ( $t_R=1.9$  min), ampicilina ( $t_R=1.6$  min).



Para los 4 grupos, la elución de los analitos se realizó en gradiente lineal, los caudales variaron de 0.8 a 1.0 mL min<sup>-1</sup>, con tiempos de retención ( $t_R$ ) que oscilaron de 1 a 5 min. El análisis MRM permitió la detección de 2 transiciones para cada fármaco. Por lo tanto, durante la elución fueron observadas 2 señales características para cada analito: cuantificación (más abundante) y confirmación (menor abundancia). A pesar del gradiente cromatográfico usado, se encontró coelución (grupo 3 y 4). Sin embargo, estos analitos pueden ser fácilmente identificados por su ion precursor y 2 transiciones (MRM). Específicamente, la elución de los compuestos del grupo 1: naproxen, ibuprofen y levoceterizina-d<sub>4</sub> (**Figura 4.1a**) se realizó en  $t_R$  que van de 2.1 a 2.4 min, mientras que los analitos del grupo 2: metformina, omeprazol, carbamazepina-d<sub>2</sub> y metoclopramida (**Figura 4.1b**) fueron eluidos en  $t_R$  que oscilaron de 1.3 a 2.6 min. Por otro lado, la elución de los compuestos del grupo 3: sulfametoxazol, sulfametoxazol-d<sub>4</sub>, enalapril, atenolol, losartán, loratadina y oxcarbazepina se realizó en  $t_R$  que van de 1.9 a 4.8 min (**Figura 4.2a**), mientras los analitos del grupo 4: ampicilina, isoniazida, acetaminofén, acetaminofén-d<sub>4</sub> y ketoprofeno fueron eluidos en  $t_R$  que oscilaron de 1.6 a 1.9 min (**Figura 4.2b**). Por lo tanto, los analitos de estudio fueron separados bajo las condiciones cromatográficas propuestas. Además, los cortos tiempos de análisis (< 6 min) por grupo, el uso de simples gradientes de elución, detección de diferentes grupos terapéuticos de fármacos y alta velocidad de análisis, fueron algunas de las ventajas del método analítico implementado.

#### 4.2.2 Validación del método analítico

Los efectos de matriz como son la supresión de señal (debido a la presencia ilimitada de contaminantes en el agua residual), suelen ser motivo de preocupación en el análisis LC-MS/MS durante la detección de contaminantes orgánicos. Particularmente, el agua residual hospitalaria, además de fármacos, contiene otro tipo de contaminantes (desinfectantes, detergentes, metales pesados, etc.), por lo que, estos compuestos significan efectos de matriz e interferencias durante la determinación de fármacos a través de LC-MS/MS. Además, afectan la ionización (ESI) y la detección de los compuestos orgánicos [89]. Por lo tanto, la supresión de señal debido a los efectos de la matrix se calculó con la Ec. 2 (sección 2.5.5). En la **Figura 4.3** se muestra un resumen del porcentaje de supresión de señal de los fármacos analizados.



**Figura 4.3** Efectos de matriz (supresión de señal) de los fármacos de estudio en el agua residual hospitalaria.

La supresión de señal osciló entre 38 y 88% (**Figura 4.3**). Particularmente, losartán, isoniazida y metformina obtuvieron altos valores de supresión (82-88%). Estos resultados indican que la presencia de diferentes tipos de contaminantes (detergentes, desinfectantes, metales, iones orgánicos e inorgánicos) en agua residual hospitalaria contribuyen a la pérdida de sensibilidad y precisión durante la detección y cuantificación de fármacos a través de LC-MS/MS [28,31]. Por lo tanto, la implementación del método de EI con estándares isotópicos para la cuantificación (LC-MS/MS) fue una herramienta adecuada para compensar los efectos de matriz adversos en las muestras de agua residual hospitalaria. Por lo tanto, las concentraciones de los analitos detectados fueron calculadas a través de una curva de calibración estándar usando el método de EI. Las curvas de calibración para los 4 grupos de analitos oscilaron desde 0.1 a 400  $\mu\text{g L}^{-1}$ , dependiendo de la sensibilidad de cada compuesto.

Las curvas de calibración para los fármacos analizados se ajustaron a un modelo lineal con coeficientes de correlación ( $R^2$ ) entre 0.991 y 0.999. Los LOD y LOQ oscilaron desde 0.02 a 0.59  $\mu\text{g L}^{-1}$  y 0.07 a 1.80  $\mu\text{g L}^{-1}$ , respectivamente. La precisión general del método, expresada como la desviación estándar relativa (DSR) de la repetibilidad a un nivel de fortificación de 1.0  $\mu\text{g L}^{-1}$  fue satisfactoria, oscilando desde 0.9 a 12.7%. La exactitud del método se estimó a partir de los experimentos de recuperación: se obtuvieron valores aceptables de recuperación de las muestras enriquecidas de agua residual hospitalaria con los fármacos de estudio, oscilando entre 72 y 102%, obteniendo valores de RSD

que van desde 3.2% (omeprazol) a 14.7% (acetaminofén). Solamente, naproxeno (16.1%) y losartán (15.7%) obtuvieron valores por encima del 15%. Desafortunadamente, los valores de recuperación para isoniazida, metoclopramida y metformina fueron inaceptables (< 45%), por lo tanto, éstos analitos no fueron cuantificados en las muestras de agua residual. Los parámetros analíticos para los fármacos analizados se resumen en la **Tabla 4.4**.

**Tabla 4.4** Parámetros de validación del método LC-MS/MS implementado para la determinación de fármacos en agua residual hospitalaria.

Grupo	t <sub>R</sub> (min)	Rango de concentración (µg L <sup>-1</sup> )	Coefficiente de correlación (R <sup>2</sup> )	LOD (µg L <sup>-1</sup> )	LOQ (µg L <sup>-1</sup> )	Recuperación % (DSR %) n=3
<b>Grupo 1 (ionización negativa)</b>						
Ibuprofeno	2.5	10–400	0.999	0.59	1.80	103.7 (6.5)
Naproxeno	2.1	1–400	0.998	0.06	0.18	85.6 (16.1)
<b>Grupo 2 (ionización positiva)</b>						
Metformina	2.0	1–400	0.994	0.25	0.77	na*
Metoclopramida	3.0	1–400	0.998	0.32	0.99	na*
Omeprazol	2.1	1–400	0.998	0.26	0.79	89.9 (3.2)
<b>Grupo 3 (ionización positiva)</b>						
Oxcarbazepina	2.7	0.1–400	0.997	0.03	0.09	71.6 (5.1)
Sulfametoxazol	1.9	0.1–400	0.995	0.02	0.08	96.8 (7.2)
Losartán	2.3	0.1–400	0.998	0.02	0.08	79.4 (15.7)
Enalapril	2.0	0.1–400	0.994	0.02	0.07	88.4 (3.7)
Atenolol	2.1	0.1–400	0.995	0.02	0.07	79.9 (9.5)
Cafeína	1.9	0.1–400	0.999	0.03	0.09	85.1 (8.1)
Loratadina	4.4	0.1–400	0.996	0.02	0.07	72.1 (11.1)
<b>Grupo 4 (ionización positiva)</b>						
Isoniazida	1.6	1–400	0.992	0.19	0.58	na*
Ketoprofeno	1.9	1–400	0.999	0.32	0.98	79.6 (9.8)
Ampicilina	1.6	1–400	0.991	0.20	0.62	97.4 (3.4)
Acetaminofén	1.7	1–400	0.994	0.05	0.16	82.2 (14.7)

na : no se evaluó la precisión debido a que la recuperación fue inaceptable (< 70%) [90].

#### 4.2.3 Análisis cuantitativo de los fármacos detectados

La metodología propuesta fue aplicada para la cuantificación de 16 fármacos en agua residual de una descarga de un hospital público en la ciudad de San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México en 2 diferentes periodos de muestreo: mayo 2017 y marzo 2018. De los compuestos analizados, 16 fármacos fueron detectados en las muestras de mayo 2017, mientras 15 compuestos fueron detectados en las muestras de marzo 2018. Aunque la isoniazida, metformina y metoclopramida fueron detectados en ambos periodos de muestreo (como se mencionó anteriormente), sus niveles de recuperación fueron bajos ( $< 45\%$ ); por lo tanto, no fueron considerados para su cuantificación. Específicamente, en las muestras de mayo 2017, 8 fármacos (acetaminofén, atenolol, cafeína, enalapril, losartán, oxcarbazepina, sulfametoxazol y naproxeno) fueron cuantificados en concentraciones que oscilaron de  $0.37\text{--}9.65\ \mu\text{g L}^{-1}$ . Los otros 5 compuestos (ampicilina, ketoprofeno, loratadina, ibuprofeno y omeprazol) se detectaron por debajo de su LOD ( $< 0.59\ \mu\text{g L}^{-1}$ ).

Los 8 fármacos detectados en el previo periodo de muestreo coinciden con los identificados en el agua residual hospitalaria de marzo 2018; sin embargo, loratadina, omeprazol e ibuprofeno fueron adicionalmente detectados. Las concentraciones de los 11 compuestos cuantificados oscilaron de  $0.37\text{--}51.2\ \mu\text{g L}^{-1}$ . El ketoprofeno fue detectado por debajo de su LOD ( $< 0.32\ \mu\text{g L}^{-1}$ ), mientras la ampicilina no fue detectada en estas muestras. El acetaminofén

mostró altas concentraciones en las muestras recolectadas en mayo 2017 y marzo 2018; 9.6 y 51.2  $\mu\text{g L}^{-1}$ , respectivamente. En la **Tabla 4.5** se muestra un resumen de las concentraciones cuantificadas en las 2 muestras recolectadas.

**Tabla 4.5** Concentraciones de los fármacos determinados en el agua residual hospitalaria.

Compuesto	Mayo (2017) ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Marzo (2018) ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )
Acetaminofén	9.65±0.37	51.22±4.17
Ampicilina	<LOD	N.D.
Atenolol	0.44±0.05	0.20±0.02
Cafeína	0.57±0.10	8.32±0.52
Enalapril	0.37±0.06	0.16±0.01
Ketoprofeno	<LOD	<LOD
Loratadina	<LOD	0.34±0.06
Losartán	3.19±0.30	2.39±0.10
Omeprazol	<LOD	0.75±0.12
Oxcarbazepina	1.59±0.15	0.75±0.11
Sulfametoxazol	0.63±0.12	3.29±0.57
Ibuprofeno	<LOD	3.29±0.43
Naproxeno	5.91±0.95	10.63±0.63

< LOD= por debajo del límite de detección, N.D.= no detectado

En México, el monitoreo de fármacos en agua residual hospitalaria es escaso. Solamente, algunos estudios han sido reportados para la determinación de fármacos en agua residual de algunos hospitales en 2 regiones de la zona central del país: Estado de México y Puebla [51-53,91]. En estos monitoreos, sólo 5 fármacos de los detectados en este estudio (acetaminofén, atenolol, ibuprofeno, naproxeno y omeprazol) fueron cuantificados en concentraciones que oscilaron desde 0.009–123  $\mu\text{g L}^{-1}$  (**Tabla 4.6**).

**Tabla 4.6** Concentraciones de los fármacos detectados en agua residual hospitalaria en otras regiones de México ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ).

Fármaco	<sup>a</sup> Olvera-Néstor <i>et al.</i> , (2016)	<sup>a</sup> Pérez-Álvarez <i>et al.</i> , (2018)	<sup>a</sup> Luján-Mondragón <i>et al.</i> , (2019)	<sup>b</sup> Tenorio-Chavez <i>et al.</i> , (2020)	Mayo 2017	Marzo 2018
Acetaminofén	0.39	2.66	2.84	0.052	9.65	51.22
Atenolol	-	0.20	0.02	-	0.44	0.20
Naproxeno	123	1.79	1.83	0.009	5.91	10.63
Ibuprofeno	71.3	0.62	0.72	0.010	<LOD	3.29
Omeprazol	-	-	-	0.011	<LOD	0.75

<sup>a</sup> =State of Mexico

<sup>b</sup> =Puebla

El naproxeno fue reportado con la concentración más alta ( $123 \mu\text{g L}^{-1}$ ), es estos estudios, la concentración fue de 10-20 veces mayor que los valores descritos en este trabajo ( $5.91 \mu\text{g L}^{-1}$  y  $10.63 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Sin embargo, el acetaminofén se cuantificó en menores concentraciones ( $0.052\text{--}10.63 \mu\text{g L}^{-1}$ ) que las detectadas en esta investigación ( $9.65\text{--}51.22 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Por lo tanto, el presente estudio confirma la variabilidad y rango de concentraciones de los fármacos detectados en agua residual hospitalaria, demostrando la necesidad de una investigación más exhaustiva en México del monitoreo de fármacos en estas muestras de agua residual, debido a que estos compuestos son descargados directamente en los sistemas de alcantarillado municipal y posteriormente, se detectan en los sistemas de PTAR, donde su remoción es incompleta.

Los resultados anteriores, permiten delimitar a los 10 fármacos de mayor relevancia durante su monitoreo en agua residual hospitalaria. Por lo tanto, los 10 fármacos; acetaminofén (ACT), atenolol (ATE), cafeína (CFA), enalapril

(ENL), losartán (LST), oxcarbazepina (OXC), sulfametoxazol (SML), naproxeno (NPX), metformina (MET) e isoniazida (ISA) fueron seleccionados para estudiar su transformación durante su degradación por fotocatálisis heterogénea con los catalizadores ya mencionados. Los primeros 8 fármacos fueron elegidos debido a su cuantificación en las 2 muestras recolectas del EH. Por su parte, la MET e ISA, a pesar de no ser cuantificados también fueron seleccionados: MET por ser detectada en las 2 muestras recolectadas; ISA por ser el fármaco identificado con la concentración más alta de todos los compuestos detectados solamente en una de las muestras recolectadas.



## Capítulo 5

### Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos

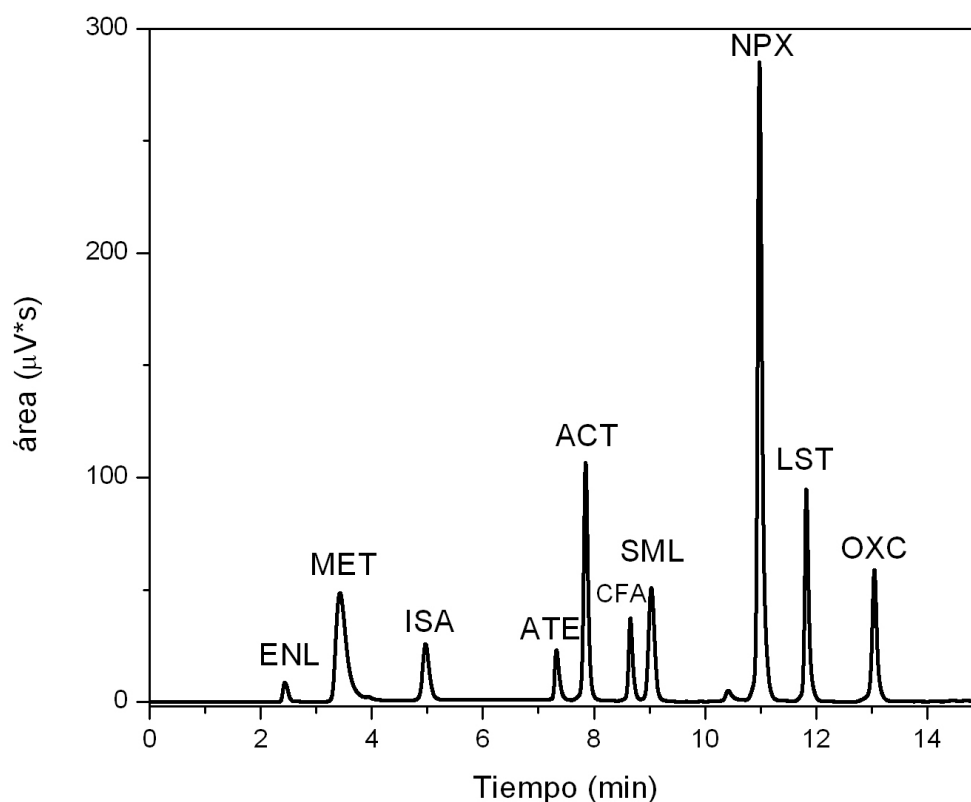
#### 5.1 Implementación del método por HPLC-DAD para el monitoreo de la concentración de los 10 fármacos durante su degradación fotocatalítica

La separación cromatográfica de los 10 fármacos se realizó a partir de una mezcla de éstos a concentración de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  de cada analito. Después de evaluar la separación cromatográfica por el método isocrático y con gradiente, a diferentes condiciones de pH y tiempos de análisis, la mejor condición de separación se logró con el método con gradiente, a pH básico y tiempo de análisis de 15 min, obteniendo la elución de los 10 fármacos. En la **Tabla 5.1** se muestran las condiciones del método de separación.

**Tabla 5.1** Condiciones de elución de la mezcla de 10 fármacos.

Parámetro	Condición
Fase móvil	ACN:acetato de amonio 5 mM
Columna	C <sub>18</sub> Phenomenex (5 $\mu\text{m}$ , 250 x 4.6 mm)
Caudal	1 mL min <sup>-1</sup>
Tiempo de análisis	15 min
Volumen de inyección	20 $\mu\text{L}$
Detector	DAD
Modo de separación	Gradiente: Inicio (20:80) 5 min (50:50) 15 min (100:0)
Longitud de onda:	$\lambda(\text{nm})=206, 213, 218, 222, 235, 249, 267, 277,$

En la **Figura 5.1** se muestra el cromatograma correspondiente a la separación de los 10 fármacos.



**Figura 5.1** Separación cromatográfica de los 10 fármacos: ENL ( $t_R=2.3$  min), MET ( $t_R=3.3$  min), ISA ( $t_R=5.0$  min), ATE ( $t_R=7.3$  min), ACT ( $t_R=7.9$  min), CFA ( $t_R=8.4$  min), SML ( $t_R=8.6$  min), NPX ( $t_R=11.0$  min), LST ( $t_R=11.9$  min), OXC ( $t_R=13.0$  min).

Una vez establecido el método analítico, se construyeron las curvas de calibración para cada analito con un rango de concentración desde 0.5 a 24 mg  $L^{-1}$  dependiendo de la sensibilidad de cada fármaco. La **Tabla 5.2** muestra los parámetros analíticos para cada compuesto.

**Tabla 5.2** Parámetros analíticos de la elución de 10 fármacos por HPLC-DAD.

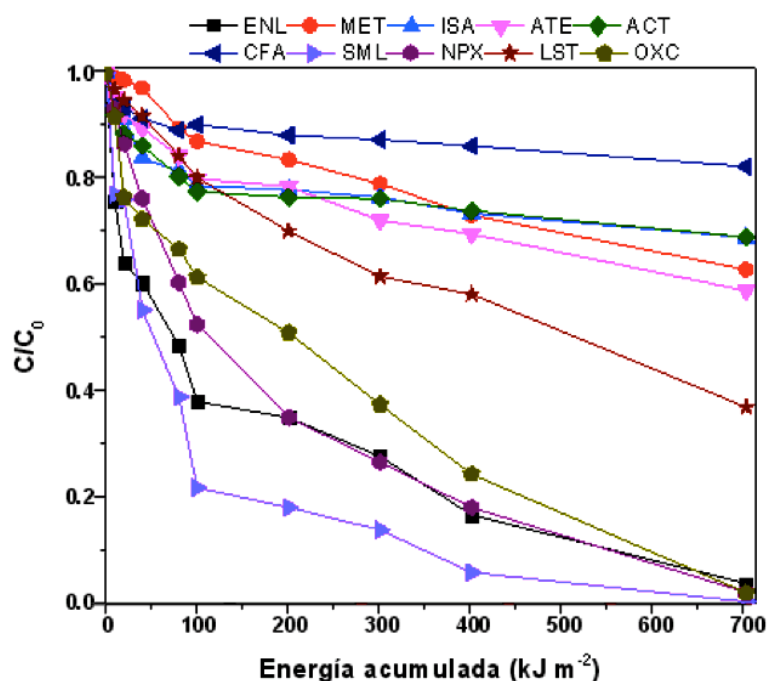
Fármacos $t_R$ (min)	Intervalo (mg L <sup>-1</sup> )	Coefficiente de determinación (R <sup>2</sup> )	LOD (mg L <sup>-1</sup> )	LOQ (mg L <sup>-1</sup> )	Mínima DSR % n=3	Máxima DSR % n=3
<b>ENL</b> (2.3)	1-24	0.999	0.03	0.10	1.27 (1 mg/L)	1.10 (24 mg/L)
<b>MET</b> (3.3)	1-24	0.999	0.12	0.41	4.25 (1 mg/L)	0.53 (24 mg/L)
<b>ISA</b> (5.0)	0.5-12	0.993	0.11	0.32	4.09 (0.5 mg/L)	0.18 (12 mg/L)
<b>ATE</b> (7.3)	0.5-12	0.999	0.15	0.36	4.69 (0.5 mg/L)	1.3 (12 mg/L)
<b>ACT</b> (7.9)	0.5-12	0.999	0.08	0.29	6.09 (0.5 mg/L)	0.29 (12 mg/L)
<b>CFA</b> (8.4)	0.5-12	0.998	0.23	0.41	3.09 (0.5 mg/L)	1.65 (12 mg/L)
<b>SML</b> (8.6)	0.5-12	0.998	0.21	0.41	4.74 (0.5 mg/L)	0.49 (12 mg/L)
<b>NPX</b> (11.0)	0.5-12	0.997	0.11	0.37	4.82 (0.5 mg/L)	2.36 (12 mg/L)
<b>LST</b> (11.9)	0.5-12	0.998	0.17	0.39	4.87 (0.5 mg/L)	2.58 (12 mg/L)
<b>OXC</b> (13.0)	0.5-12	0.999	0.02	0.06	1.97 (0.5 mg/L)	1.73 (12 mg/L)

## 5.2 Evaluación de la degradación de la mezcla de fármacos utilizando los catalizadores ZnO sol-gel y ZnO-F11.

### 5.2.1 Pruebas control

#### 5.2.1.1 Fotólisis

La degradación fotocatalítica se evaluó en la mezcla de los 10 fármacos ( $C_0 = 3$  mg L<sup>-1</sup>) usando 1 g L<sup>-1</sup> de catalizador, radiación solar natural, pH=8 y volumen de 250 mL. Inicialmente, se realizó la prueba control de fotólisis solar. En la **Figura 5.2** se muestran las curvas de degradación obtenidas del proceso de fotólisis de la mezcla de fármacos.



**Figura 5.2** Fotólisis de la mezcla de fármacos ( $C_0 = 3 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 8$ , radiación solar natural).

Durante el proceso por fotólisis solar, 6 fármacos; MET, ISA, ATE, ACT, CFA y LST, fueron degradados  $< 60\%$ . Durante diferentes estudios relacionados con la degradación fotocatalítica de estos compuestos se ha reportado que se degradan por fotólisis con luz solar o proveniente de lámparas (Tabla 5.3) [92-97].

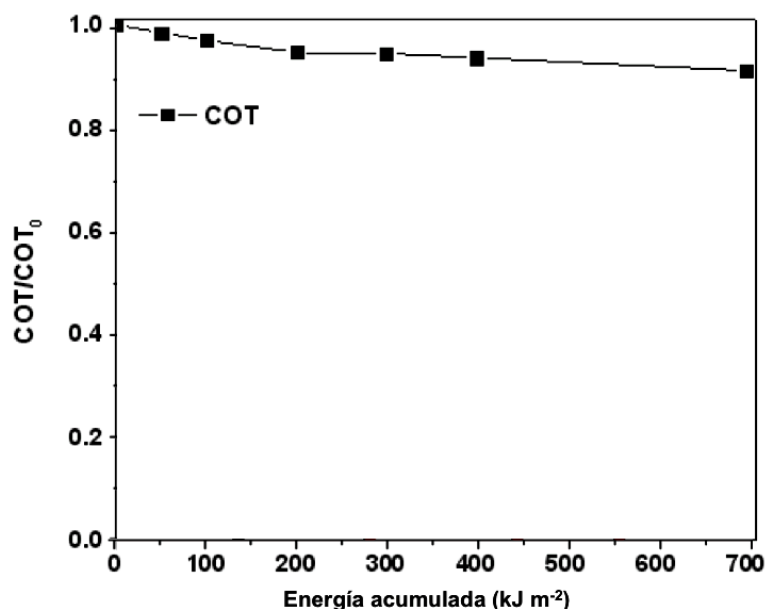
**Tabla 5.3** Degradación por fotólisis de MET, ISA, ATE, ACT, CFA y LST.

Fármaco	Degradación (%)	Condiciones de reacción
<b>MET</b>	67	$C_0 = 5 \text{ mg L}^{-1}$ , radiación solar natural, $\text{pH} = 9$
<b>ISA</b>	14	$C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ , lámpara de UV (365 nm), $\text{pH} = 7$
<b>ATE</b>	23	$C_0 = 2 \text{ e}^{-4} \text{ M}$ , lámpara de Xe ( $1200 \text{ W m}^{-2}$ ), $\text{pH} = 9$
<b>ACT</b>	2	$C_0 = 4 \text{ mM}$ , lámpara de UV (365 nm), $\text{pH} = 5$
<b>CFA</b>	20	$C_0 = 20 \text{ mg L}^{-1}$ , lámpara de Hg (400 W), $\text{pH} = 7.5$
<b>LST</b>	85	$C_0 = 2 \text{ } \mu\text{M}$ , lámpara de Hg (253 nm), $\text{pH} = 3-9$

Xe= Xenón, Hg= Mercurio

La máxima degradación de 85% fue reportada para el LST, mientras que ha sido reportado para el ACT que la degradación por fotólisis es mínima (2%). La variabilidad en la degradación por fotólisis de compuestos orgánicos bajo radiación UV o solar natural, es influenciada fuertemente por las condiciones de reacción; longitud de onda e intensidad de la radiación, pH del agua y pKa del analito. En particular, los fármacos tienen valores de pKa variables, lo que les confiere diferentes estados de disociación, afectando directamente sus propiedades de adsorción sobre el catalizador [98]. Por otro lado, los otros 4 fármacos OXC, NPX, SML y ENL, fueron degradados por la luz solar > 90%. Particularmente, el SML fue el primer fármaco en ser degradado al 100%, ésto, es atribuido a su alta absorción en la región UVC (250-270 nm). En otros estudios donde usaron fuentes de radiación UV y solar simulada, obtuvieron porcentajes de degradación por fotólisis del 100% para el SML [99,100].

Por otro lado, en la **Figura 5.3** se muestra la curva del seguimiento del carbono orgánico total (COT) asociado a la mezcla de los 10 fármacos durante el proceso de fotólisis solar.



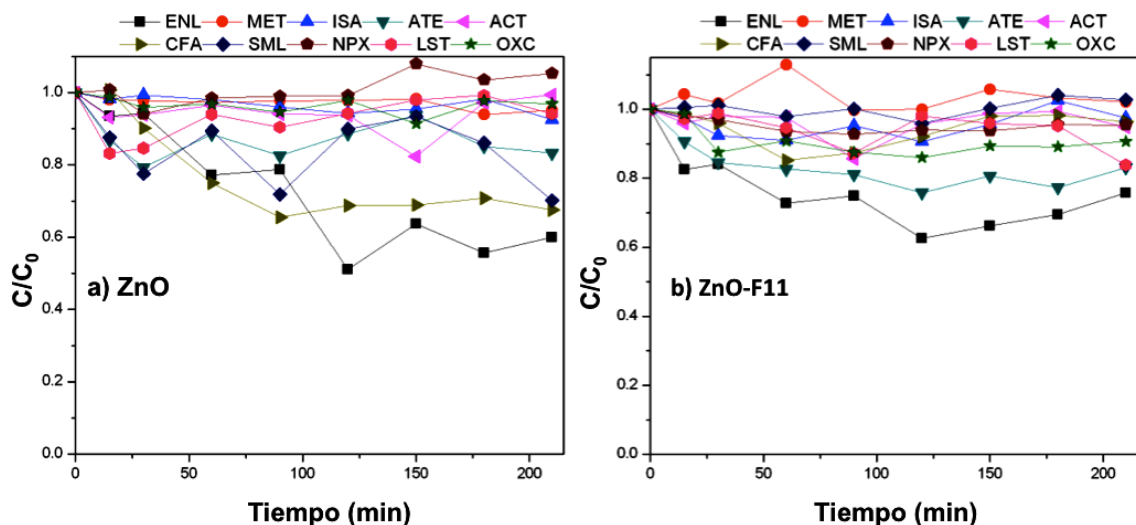
**Figura 5.3** Seguimiento del COT de la mezcla de fármacos durante el proceso de fotólisis solar ( $C_0 = 3 \text{ mg L}^{-1}$ , pH = 8, radiación solar natural).

Se observa que la disminución del COT fue mínimo (< 9%), lo que indica que las moléculas de los fármacos no están experimentando descomposición por la luz solar, sino que solamente se están convirtiendo en productos con el mismo número de carbonos. Es decir, la mayoría de los fármacos, sólo se estarían transformando estructuralmente a través del rompimiento de algunos enlaces de la molécula, ciclaciones intramoleculares, la pérdida de un heteroátomo o incluso la fragmentación de ésta por acción de la luz [101].

#### 5.2.1.2 Adsorción de los fármacos en los catalizadores

La adsorción de las moléculas de los fármacos en la superficie del catalizador, es una etapa crucial durante el proceso fotocatalítico [4]. La evaluación de la

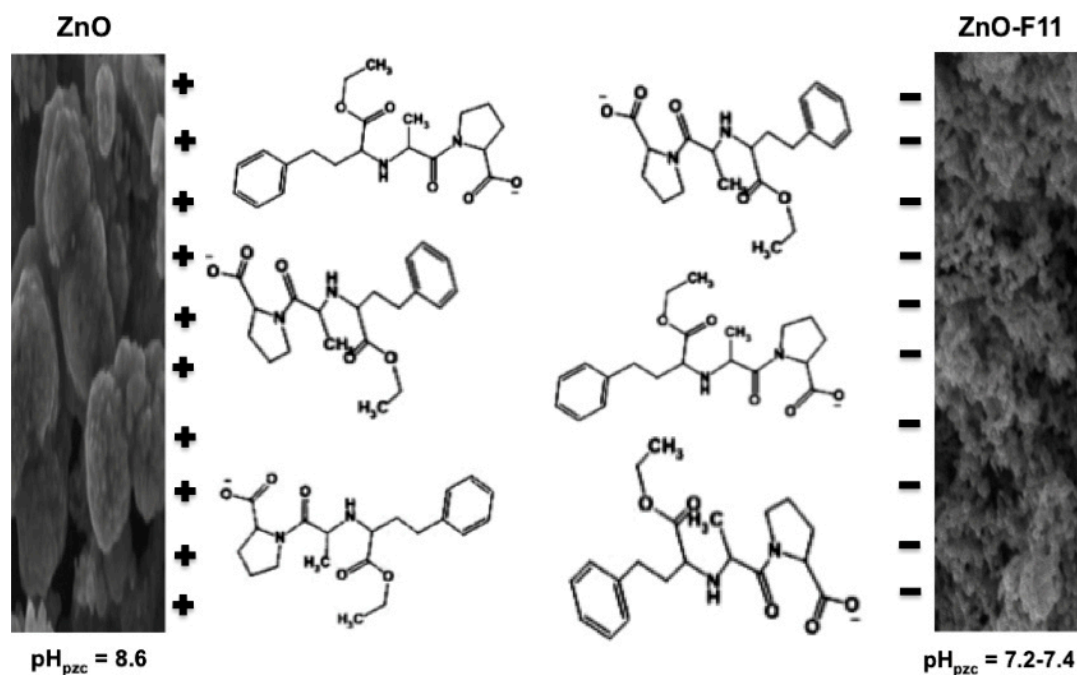
adsorción de los materiales se realizó bajo las mismas condiciones de la reacción fotocatalítica (sin luz). La **Figura 5.4** muestra las curvas de adsorción de los fármacos con los materiales ZnO y ZnO-F11 durante un periodo de 210 min.



**Figura 5.4** Adsorción de los fármacos en los catalizadores ( $C_0 = 3 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador,  $\text{pH} = 8$  y volumen de  $250 \text{ mL}$ ); a) ZnO, b) ZnO-F11.

En general, todos los fármacos fueron adsorbidos en porcentajes  $< 20\%$  con ambos catalizadores. Solamente, el ENL fue el compuesto con porcentajes de adsorción del  $40\%$  y  $30\%$  con ZnO y ZnO-F11, respectivamente. El comportamiento del ENL en la superficie de los materiales puede ser explicado a través de su diagrama de especiación,  $\text{pK}_a$  (**Anexo D**) y el punto de carga cero (PZC) del catalizador. Rueda-Salaya *et al.*, (2020) reportaron valores de PZC para el ZnO y ZnO modificado con fluoruro; para ZnO  $\text{pH}_{\text{pzc}} = 8.6$  y para ZnO-F11  $\text{pH}_{\text{pzc}} = 7.2\text{-}7.4$ . Por lo tanto, a  $\text{pH} 8$ , la superficie de ZnO está cargada positivamente, mientras que la del ZnO modificado se encuentra cargada negativamente. Por otro lado, el ENL está en forma molecular cuando el  $\text{pH}$  es

menor que su  $pK_a$ , mientras que a  $pH > pK_a$  el compuesto pierde un protón y se carga negativamente [102]. Adicionalmente, el ENL tiene dos valores de  $pK_a$ :  $pK_{a1} = 3.0$  y  $pK_{a2} = 5.5$  [103]. A un valor de  $pH$  8, la molécula ENL tiene carga negativa. Por lo tanto, la mayor adsorción con el ZnO es debido a una mayor atracción electrostática de la superficie cargada positivamente del ZnO y las moléculas ENL cargadas negativamente (**Figura 5.5**).

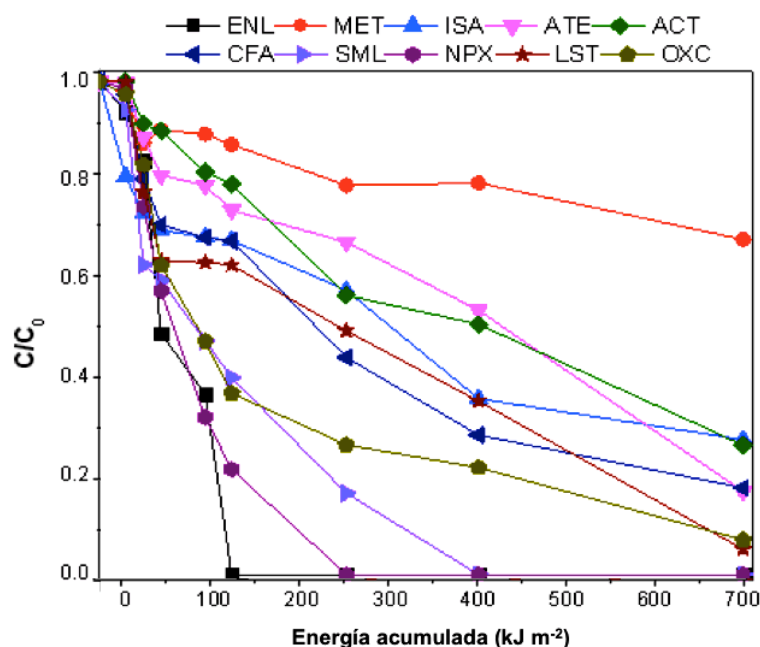


**Figure 5.5** Diagrama de la atracción electrostática entre el ENL y la superficie de los catalizadores ZnO and ZnO-F11 a  $pH$  8.

### 5.3 Degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos

Las curvas de la degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos con el catalizador ZnO se muestran en la **Figura 5.6**.

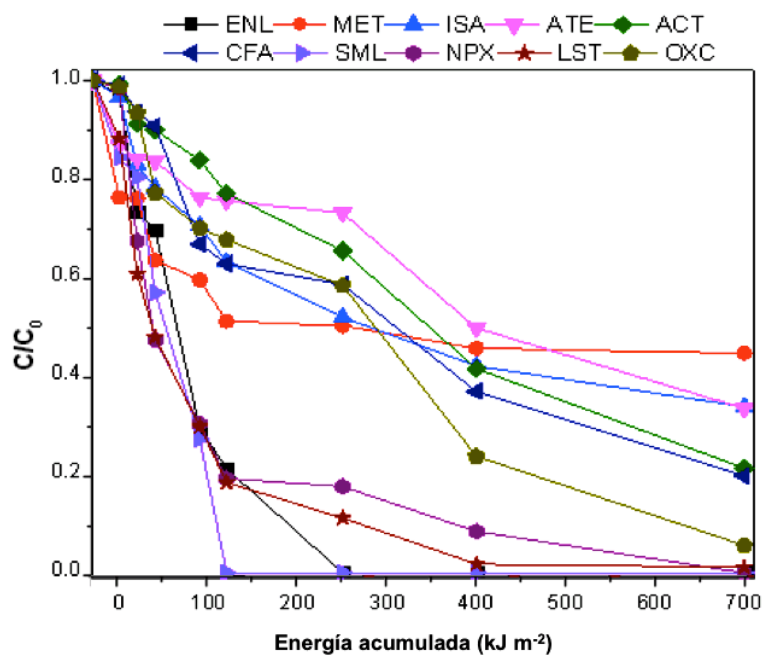




**Figura 5.6** Degradación fotocatalítica de la mezcla de 10 fármacos con ZnO ( $C_0 = 3 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8 y volumen de 250 mL).

Como se observa en la **Figura 5.6**, la mayoría de los fármacos se degradan en porcentajes mayores al 65% a  $700 \text{ kJ m}^{-2}$  de energía acumulada. La metformina fue el fármaco que se degradó en menor porcentaje (30%). Particularmente, el ENL fue degradado al 100% en los primeros  $140 \text{ kJ m}^{-2}$  de energía acumulada, ésto confirma que su mayor adsorción superficial respecto a los demás fármacos, favorece la interacción con las especies fotogeneradas en la superficie del catalizador, tales como el radical  $\text{HO}^\bullet$ , permitiendo su degradación con mayor rapidez. Posteriormente, los fármacos NPX y SML se degradaron a los  $300 \text{ kJ m}^{-2}$  y  $450 \text{ kJ m}^{-2}$ , respectivamente. Al final de la reacción la OXC y LST fueron degradados 95%, seguidos por la CFA y ATE en un 85%, mientras que la ISA y ACT fueron degradados 75%.

Por otro lado, la degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos también fue evaluada con el material ZnO-F11. En la **Figura 5.7** se muestran las curvas de la degradación.



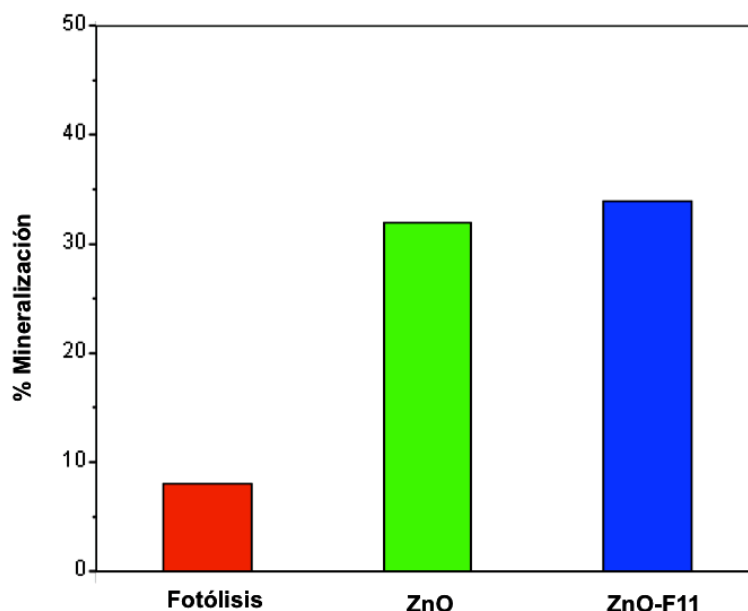
**Figura 5.7** Degradación fotocatalítica de la mezcla de 10 fármacos con ZnO-F11 ( $C_0 = 3 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8 y volumen de 250 mL).

Como se observa en la **Figura 5.7**, la mayoría de los fármacos también se degradan en porcentajes mayores al 65% a  $700 \text{ kJ m}^{-2}$  de energía acumulada, excepto la metformina, que con este catalizador modificado alcanza una mayor degradación que con el ZnO sin modificar, sin embargo sigue siendo el fármaco más recalcitrante con un 55% de degradación. En este caso, el SML fue el primero que se degradó completamente a los  $120 \text{ kJ m}^{-2}$ , seguido del ENL, LST y NPX. Al final de la reacción, la OXC fue degradada 95%, seguido de la CFA y ACT en un 80%, mientras que la ISA y ATE se degradaron 65%. Comparando los 2 catalizadores, en principio se observa, que sólo 3 analitos

fueron degradados al 100% con el catalizador ZnO sol-gel. Sin embargo, con el catalizador ZnO-F11, fueron 4 los fármacos que se degradaron al 100%. Además, la metformina fue degradada hasta 55% con el catalizador modificado lo que corresponde a un 25% más que con el material ZnO sol-gel.

Este comportamiento del catalizador ZnO-F11 puede atribuirse a la mayor generación de radicales  $\text{HO}^\bullet$ . La diferencia de cargas que ocasiona la sustitución del ion fluoruro por oxígeno en la estructura cristalina del ZnO favorece la formación de un nivel electrónico por debajo de la banda de valencia, el cual actúa como trampa de  $e^-$ , reduciendo la transferencia de  $e^-$  desde la banda de conducción al hueco ( $h^+$ ) en la superficie del material, evitando la recombinación del par  $e^-h^+$  y por consecuencia favorece una mayor generación de radicales  $\text{HO}^\bullet$  [84,104].

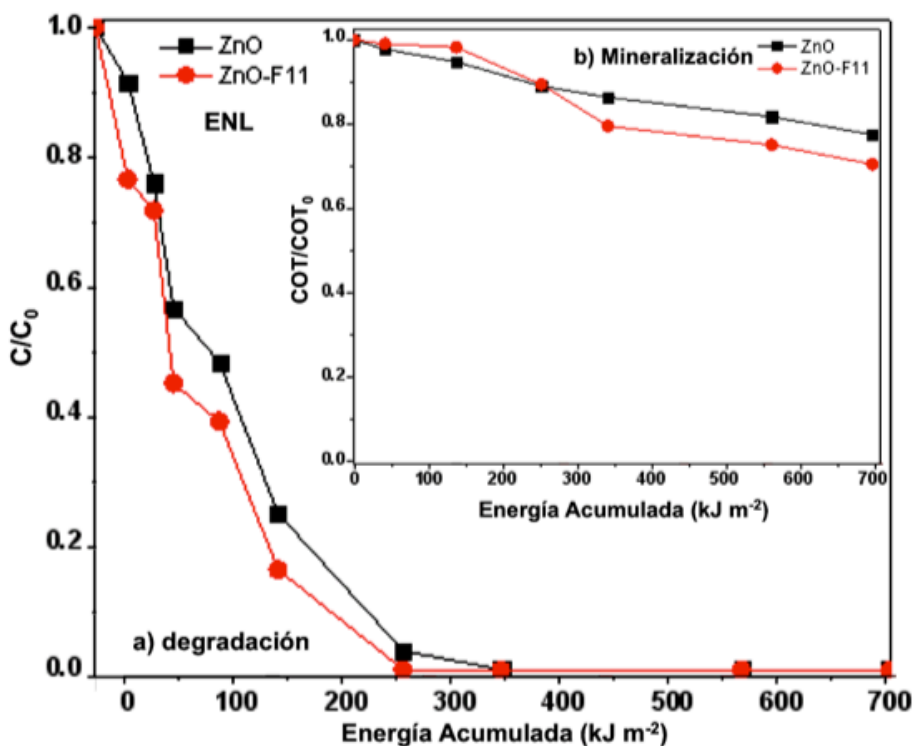
Con el fin de estimar el grado de mineralización de la mezcla de fármacos con ambos catalizadores, se evaluó la disminución en el contenido de COT durante el proceso fotocatalítico. En la **Figura 5.8** se muestran los resultados de la mineralización de la mezcla donde se puede observar a diferencia de la fotólisis, que con los catalizadores ZnO y ZnO-F11 se obtiene un porcentaje de mineralización de 32 y 34%, respectivamente, a los  $700 \text{ kJ m}^{-2}$  de energía acumulada.



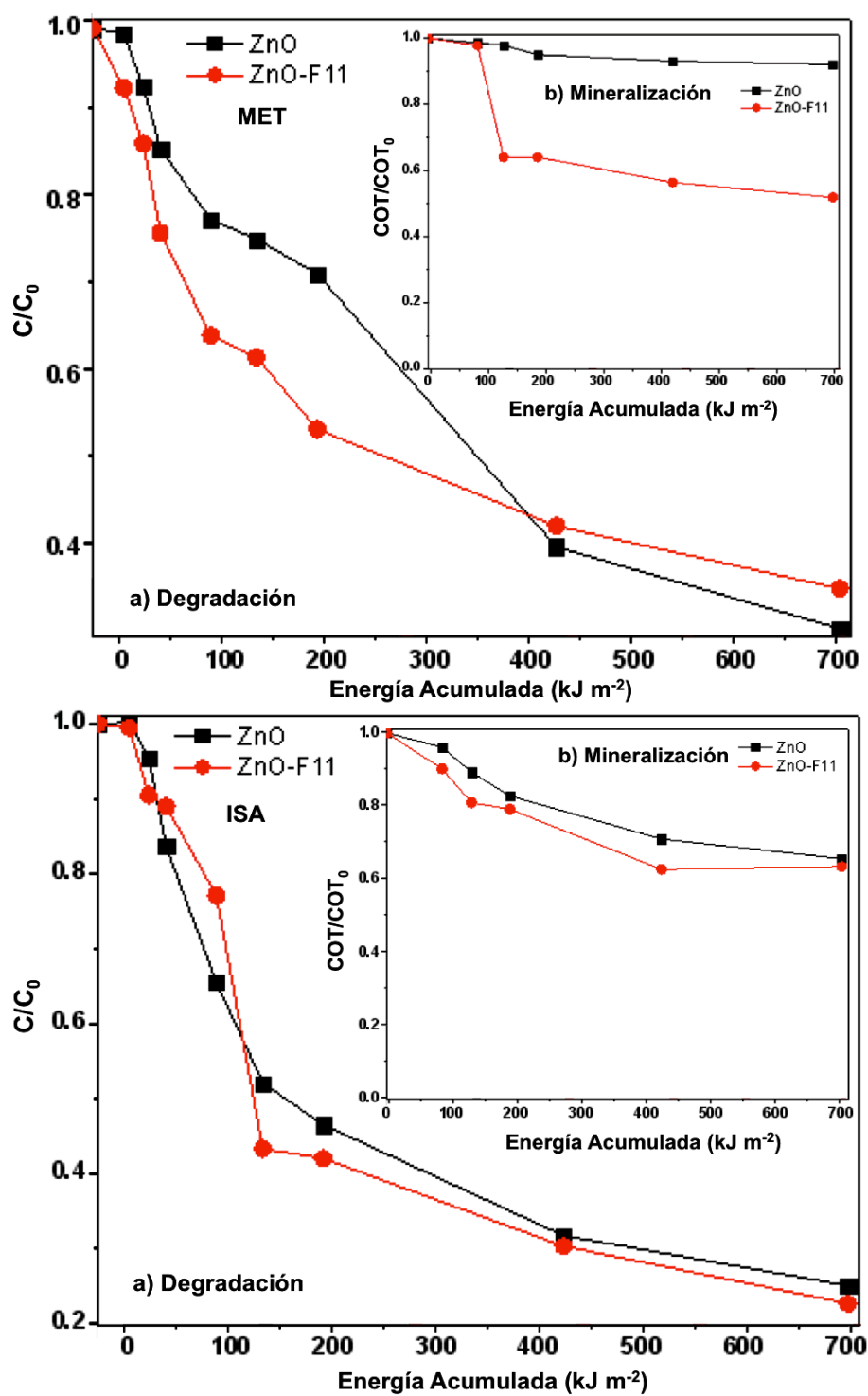
**Figura 5.8** Mineralización de la mezcla de fármacos con ZnO y ZnO-F11.

Estos resultados, confirman que a pesar de que el catalizador ZnO-F11 degrada más eficientemente las moléculas originales de los fármacos, la eficiencia durante la mineralización de la mezcla de fármacos y los intermediarios de reacción que se generaron durante el proceso es muy similar a la obtenida con el ZnO sin modificar. Ésto concuerda con lo reportado por Ryu *et al.*, (2017) [104], donde en el estudio en cuestión involucra la modificación del  $\text{TiO}_2$  con fluoruro para evaluar su eficiencia durante la degradación de un grupo de contaminantes orgánicos (bisfenol A, 4-clorofenol, azul de metileno, rodamina B y naranja ácido 7). Los resultados fueron una mayor degradación de los contaminantes con el  $\text{TiO}_2$  modificado con fluoruro. Sin embargo, los porcentajes de mineralización fueron entre 52 y 83% con el  $\text{TiO}_2$  sin modificar; mientras que para el  $\text{TiO}_2$  modificado fueron entre 29 y 45%. Este comportamiento fue atribuido a la menor generación de los radicales superóxido

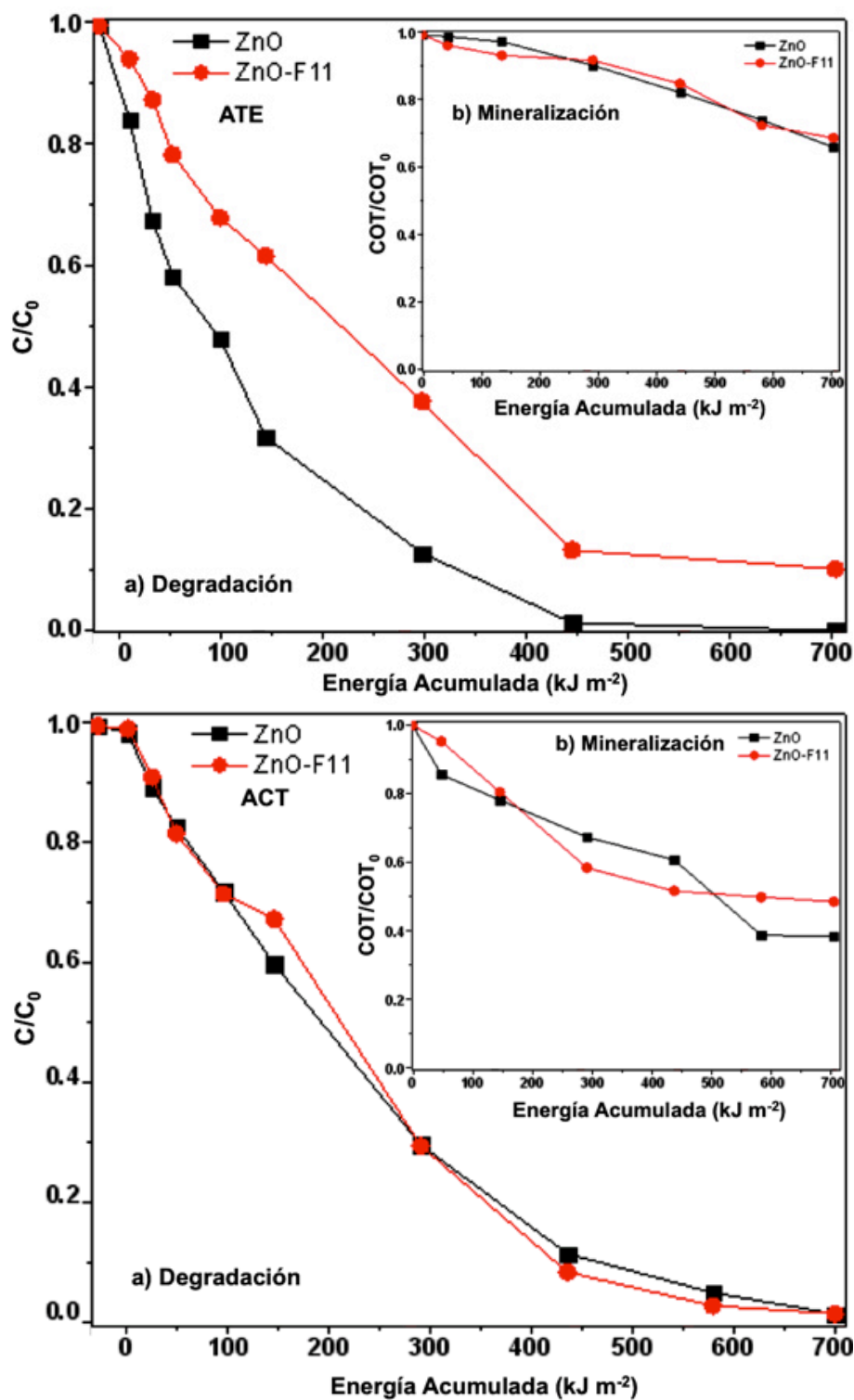
( $O_2^{\cdot-}$ ) e hidroperoxilo ( $HO_2^{\cdot}$ ) durante el proceso fotocatalítico con el catalizador modificado, los cuales pueden actuar como oxidantes durante la mineralización de contaminantes orgánicos y sus diferentes intermediarios de reacción [104]. Por lo tanto, fue necesario evaluar la degradación y mineralización de los fármacos de manera individual con los 2 catalizadores. Las pruebas fotocatalíticas fueron realizadas bajo las mismas condiciones iniciales que en mezcla, solamente, la concentración inicial del fármaco fue de  $10 \text{ mg L}^{-1}$ , debido a la sensibilidad del analizador de COT. En las **Figuras 5.9–5.14** se muestran las curvas de la degradación y mineralización de los fármacos individualmente con ambos catalizadores.



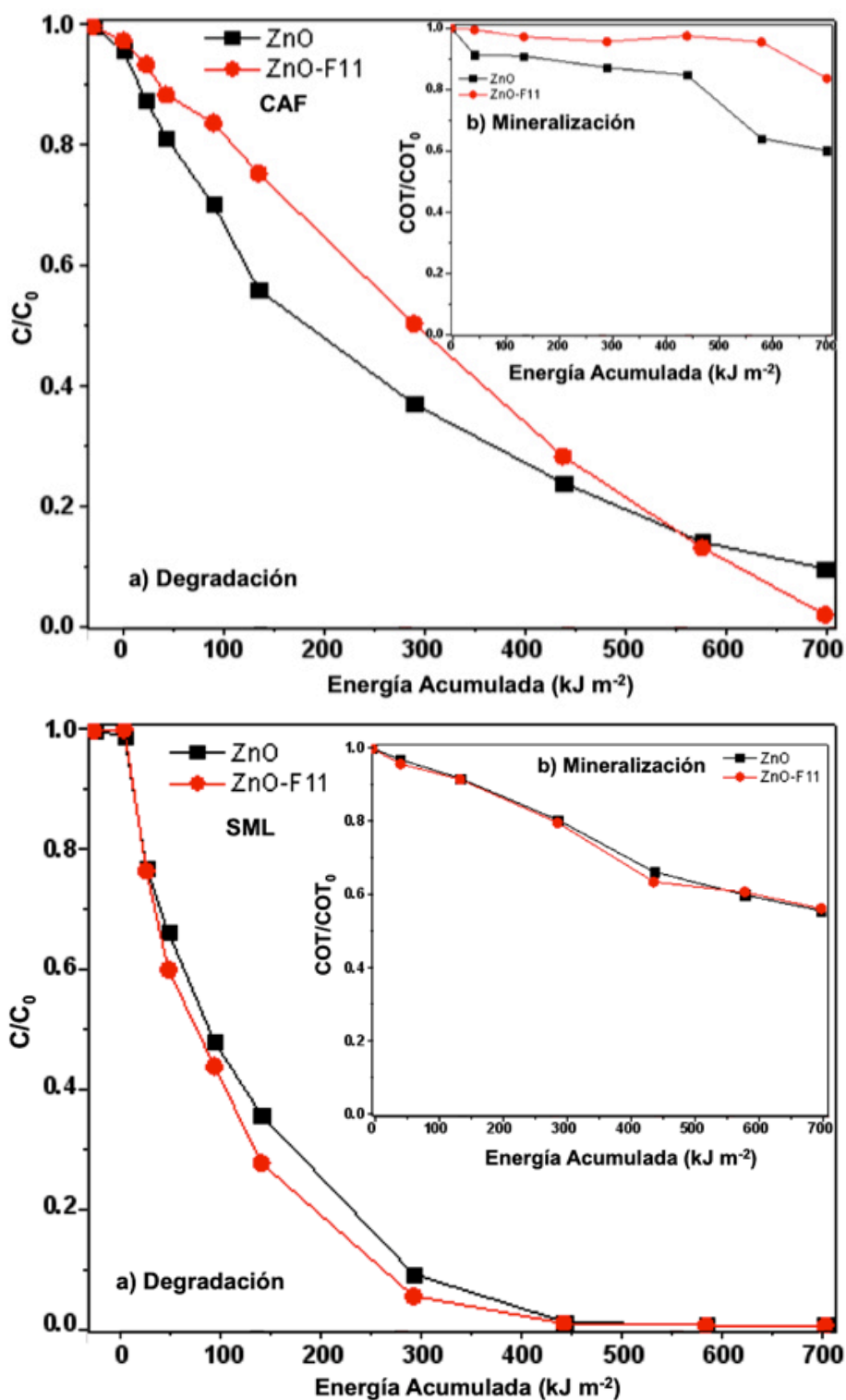
**Figura 5.9** Reacción fotocatalítica del enalapril (ENL) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural,  $\text{pH} = 8$ ).



**Figura 5.10** Reacción fotocatalítica de metformina (MET) e isoniazida (ISA) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural,  $\text{pH} = 8$ ).

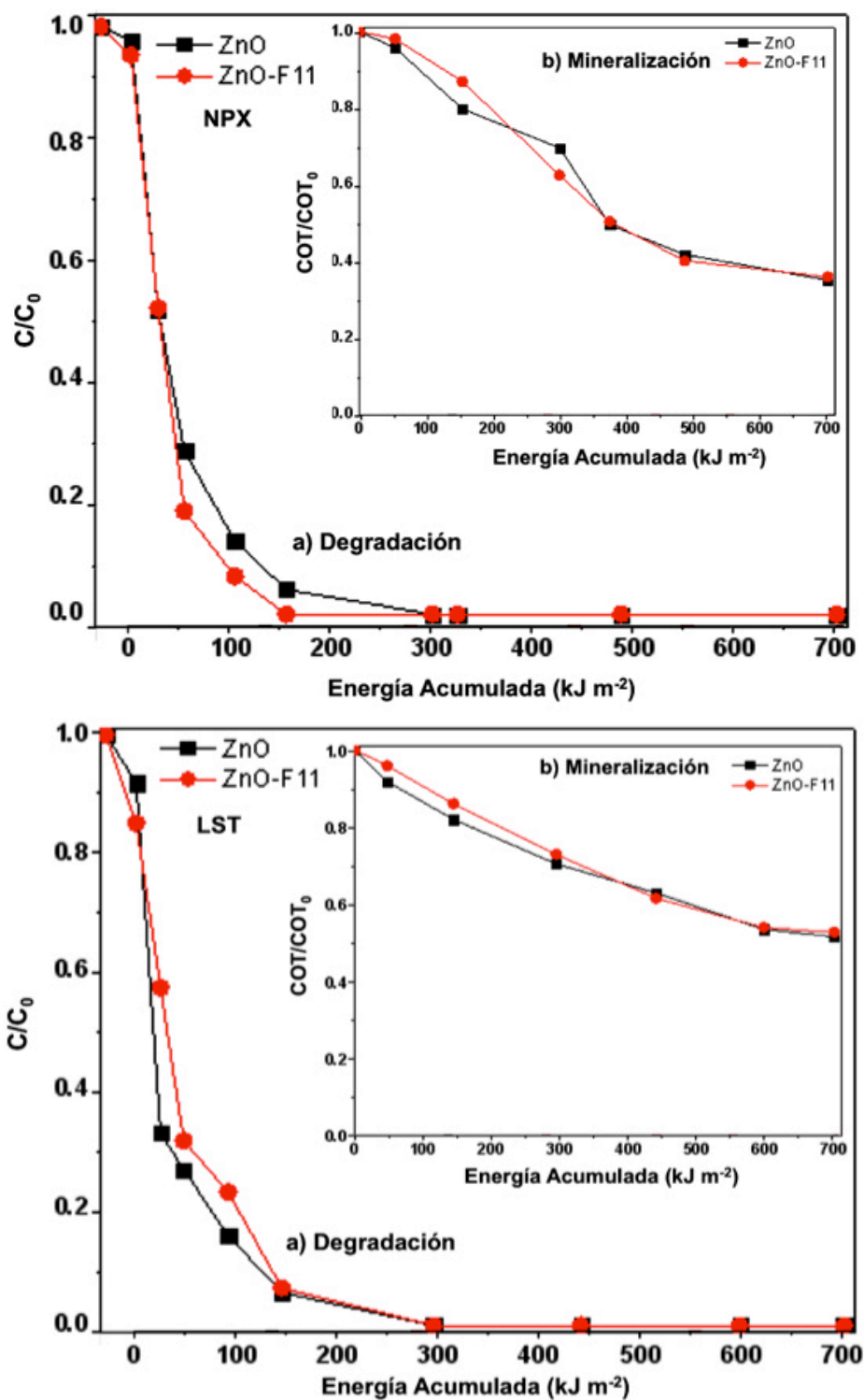


**Figura 5.11** Reacción fotocatalítica de atenolol (ATE) y acetaminofén (ACT) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8).

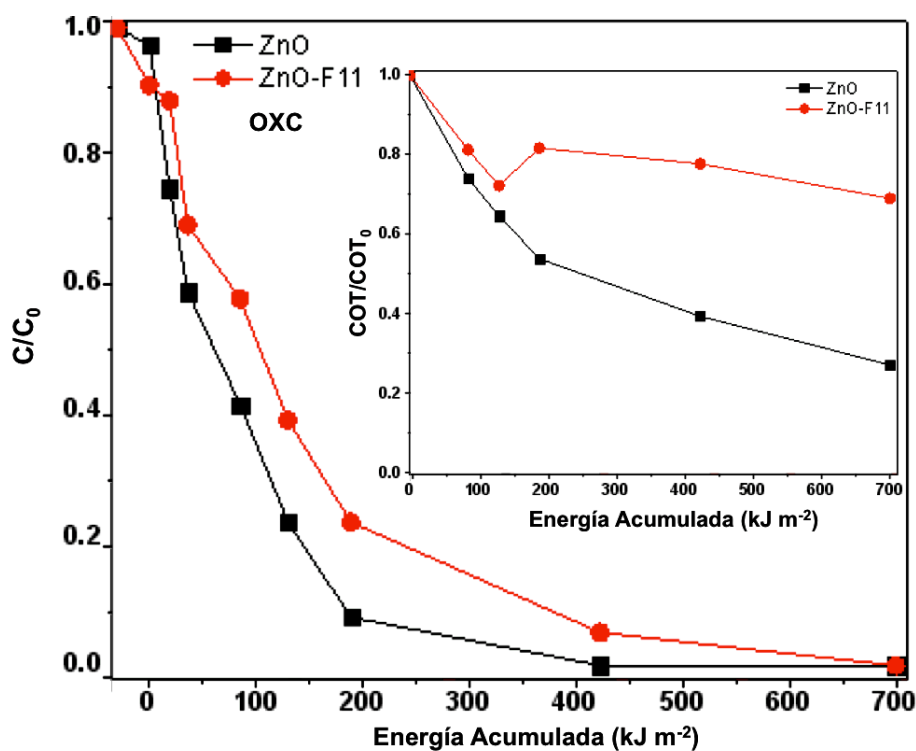


**Figura 5.12** Reacción fotocatalítica de cafeína (CFA) y sulfametoxazol (SML) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8).





**Figura 5.13** Reacción fotocatalítica de naproxeno (NPX) y losartán (LST) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8).



**Figura 5.14** Reacción fotocatalítica de oxcarbazepina (OXC) con ZnO y ZnO-F11: a) degradación; b) mineralización ( $C_0 = 10 \text{ mg L}^{-1}$ ,  $1 \text{ g L}^{-1}$  de catalizador, radiación solar natural, pH = 8).

Como se observa en las **Figuras 5.9–5.14**, 8 de los 10 fármacos se degradan completamente con ambos catalizadores. Nuevamente, la MET es el compuesto más recalcitrante, su degradación fue  $\approx 70\%$  con ambos materiales, mientras la ISA se degradó  $\approx 80\%$ . Por otro lado, la mineralización de cada fármaco fue similar con ambos catalizadores. Únicamente, la mineralización de la MET y OXC mostraron variabilidad con ambos catalizadores. Específicamente, la mineralización de la MET fue significativamente mayor (50%) con el catalizador ZnO-F11, que con el ZnO sol-gel (3%). Ésto indica, que la incorporación del fluoruro en la estructura del ZnO beneficia la

interacción de los productos de transformación con las especies fotogeneradas ( $\text{HO}^\bullet$  y  $h^+$ ) en la superficie del catalizador al inicio de la reacción ( $120 \text{ kJ m}^{-2}$ ). Posteriormente, la reacción tiene un comportamiento más lento, sugiriendo una aglomeración de moléculas de menor tamaño en la superficie del catalizador y la generación de intermediarios de reacción más recalcitrantes que la MET [105]. Por otro lado, la degradación de la OXC fue del 100% con ambos catalizadores. Sin embargo, la mineralización fue significativamente mayor (70%) con el catalizador ZnO, que con el ZnO-F11 (30%). Ésto indica, que los productos de transformación más recalcitrantes que la OXC [106,107], no presentan una buena interacción con la superficie del material modificado con fluoruro. En la **Tabla 5.4** se muestran los porcentajes de mineralización con ambos catalizadores. En general, el grado de mineralización durante la degradación de los 10 fármacos fue variable del 3 al 70%.

**Tabla 5.4** Porcentajes de mineralización de los 10 fármacos durante su degradación fotocatalítica con ZnO sol-gel y ZnO-F11.

Compuesto	Mineralización (%)	
	ZnO	ZnO-F11
ENL	28	30
MET	3	50
ISA	38	38
ATE	30	30
ACT	60	52
CFA	40	20
SML	42	42
LST	48	48
NPX	62	62
OXC	70	30

Ha sido reportado por diversos autores [56,58-60,63,64] que la mineralización de las mezclas de fármacos durante el proceso fotocatalítico difícilmente alcanza el 100%. La variabilidad en los porcentajes de mineralización se asocia directamente a la generación de intermediarios de reacción más recalcitrantes que las moléculas originales de los fármacos [108]. Por lo tanto, es necesaria la identificación de los productos de transformación generados durante el proceso, para detectar los intermediarios y justificar la mineralización incompleta.

## Capítulo 6

### Detección de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de los fármacos con ZnO y ZnO-F11

La detección de los intermediarios de reacción se realizó mediante el sistema LC-MS/MS *Acquity UPLC (I Class, Waters)* en modo de operación full scan (ion producto). El análisis se realizó en una primera instancia de manera individual y posteriormente los intermediarios generados fueron identificados en la mezcla de los 10 fármacos. Además, fue necesario discriminar con precisión cada compuesto formado durante la degradación fotocatalítica de cada fármaco. Para este proceso, se establecieron las siguientes condiciones: volumen de solución de 15 mL, concentración inicial de 25 mg L<sup>-1</sup> para cada compuesto, radiación solar simulada, pH 8 y tiempo de reacción de 60 min. La reacción fue monitoreada a los 5, 30 y 60 min de reacción. En la **Tabla 6.1** se muestran los porcentajes de degradación para cada fármaco.

**Tabla 6.1** Porcentajes de degradación durante la degradación individual de los fármacos con ZnO y ZnO-F11 a 60 min de reacción.

Compuesto	ZnO (%)	ZnO-F11 (%)
ENL	34	31
MET	10	12
ISA	50	44
ATE	68	67
ACT	12	22
CFA	60	48
SML	57	56
NPX	100	100
LST	57	60
OXC	100	100

Los porcentajes de degradación fueron similares con ambos catalizadores. El NPX y OXC fueron degradados al 100% con ambos materiales. Nuevamente, la MET es el fármaco más recalcitrante durante el proceso fotocatalítico. En la **Tabla 6.2** se muestra un resumen de todos los intermediarios detectados durante la degradación fotocatalítica de los 10 fármacos. En el **Anexo E** se presentan los espectros de masas de todos los compuestos a los 30 min de reacción.

**Tabla 6.2.** Productos de transformación detectados durante la degradación fotocatalítica individual de los 10 fármacos.

Ion m/z	Fórmula	Masa Teórica	Nombre
<b>Enalapril</b> 377.2071	<b>C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	<b>376.1685</b>	
a) 393.2020	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	392.1947	(1-etoxi-4-(4-hidroxifenil)-1-oxobutan-2-il) alanil prolina
b) 234.1489	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	233.1416	(Z)-2-(etilideno amino)-4-fenilbutanoato de etilo
c) 250.1438	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	249.1365	(Z)-2-(etilideno amino)-4-(4-hidroxifenil) butanoato de etilo
d) 303.1703	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	302.1630	(E)-(2-((3-fenilpropilideno)amino) propanoil) prolina
<b>Metformina</b> 130.1745	<b>C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub></b>	<b>129.1014</b>	
a) 116.1475	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>	115.0858	1-metilbiguanida
b) 146.1036	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O	145.0964	5-hidroxi metformin
c) 126.0774	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	125.0701	4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina
d) 99.0665	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	98.1090	2H-imidazol-2,5-diamina
e) 88.0869	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	87.0796	1,1-dimetilguanidina
<b>Isoniazida</b> 138.0662	<b>C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O</b>	<b>137.0589</b>	
a) 123.1345	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	122.0480	isonicotinamida
b) 139.0502	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	138.0429	3-hidroxi isonicotinamida
d) 124.0393	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	123.0320	ácido isonicotínico
c) 110.0600	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO	109.0528	4-piridina metanol
<b>Atenolol</b> 267.1703	<b>C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	<b>266.1630</b>	
a) 283.1652	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	282.1580	2-(3-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida
b) 283.1652	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	282.1580	2-(2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida
c) 283.1652	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	282.1580	2-hidroxi-2-(4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida
d) 238.1438	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	237.1365	4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)

benzaldehído			
e) 226.1074	$C_{11}H_{15}NO_4$	225.1001	2-(4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil) acetamida
f) 225.1234	$C_{11}H_{16}N_2O_3$	224.1161	2-(4-(3-amino-2-hidroxiopropoxi)fenil) acetamida
g) 134.1176	$C_6H_{15}NO_2$	133.1103	3-(isopropilamino)propano-1,2-diol
h) 152.0706	$C_8H_9NO_2$	151.0633	2-(4-hidroxifenil) acetamida
<b>Acetaminofén</b> 152.0706			
a) 110.0600	$C_6H_7NO$	109.0528	4-aminofenol
b) 168.0655	$C_8H_9NO_3$	167.0582	N-(3,4-dihidroxifenil) acetamida
<b>Cafeína</b> 195.0877			
	$C_8H_{10}N_4O_2$	194.0804	
* a) 211.0837	$C_8H_{10}N_4O_3$	212.0753	ácido 1,3,7-trimetilúrico
* b) 226.0702	$C_8H_{10}N_4O_4$	227.0775	9-hidroxi-1,3,7-trimetil-7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8 (3H)-triona
c) 181.0720	$C_7H_8N_4O_2$	180.0647	1,7-dimetilxantina
d) 197.0669	$C_7H_8N_4O_3$	196.0596	8-hidroxi-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona
<b>Sulfametoxazol</b> 254.0594			
	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253.0521	
a) 270.0543	$C_{10}H_{11}N_3O_4S$	269.0470	4-amino-N-(4-hidroxi-5-metil-isoxazol-3-il) bencenosulfonamida
b) 270.0543	$C_{10}H_{11}N_3O_4S$	269.0470	4-amino-3-hidroxi-N-(5-metil-isoxazol-3-il) bencenosulfonamida
c) 288.0649	$C_{10}H_{13}N_3O_5S$	287.0576	4-amino-N-(4,5-dihidroxi-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il) bencenosulfonamida
d) 246.0543	$C_8H_{11}N_3O_4S$	245.0470	(E)-N-((4-aminofenil)sulfonil)-N',2-dihidroxi-acetimidamida
* e) 217.0521	$C_7H_{12}N_3O_3S$	218.0549	4-amino-N-((hidroxiamino)metil) bencenosulfonamida
f) 197.0379	$C_8H_8N_2O_2S$	196.0306	4-amino-N-(iminometileno) bencenosulfonamida
g) 158.0270	$C_6H_7NO_2S$	157.0197	4-hidrosulfonilaniolina
h) 110.0600	$C_6H_7NO$	109.0528	2-aminofenol
i) 99.0553	$C_4H_6N_2O$	98.0480	3-amina-5-metilisoxazol
<b>Naproxeno</b> 231.1016			
	$C_{14}H_{14}O_3$	230.0943	
a) 185.0978	$C_{13}H_{12}O$	184.0888	2-metoxi-6-vinilnaftaleno
b) 201.0910	$C_{13}H_{12}O_2$	200.0837	1-(6-metoxinaftaleno-2-il)etanona
* c) 217.0859	$C_{13}H_{14}O_3$	216.0786	1-(7-hidroxi-6-metoxinaftaleno-2-il) etanona
<b>Losartán</b> 423.1695			
	$C_{22}H_{23}ClN_6O$	422.1622	
a) 439.1644	$C_{22}H_{23}ClN_6O_2$	438.1571	4'-((2-butil)-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)metil)-6-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenilo]-2-ol
b) 439.1644	$C_{22}H_{23}ClN_6O_2$	438.1571	(2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)2-butil-4cloro-5(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il) metanol
c) 437.1487	$C_{22}H_{21}ClN_6O_2$	436.1415	(2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)2-butil-4cloro-5(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il) metanona
d) 421.1538	$C_{22}H_{21}ClN_6O$	420.1465	1-((2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carbaldehído
e) 389.2084	$C_{22}H_{24}N_6O$	388.2012	(1-((2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) - 2-butil-1H-imidazol-5-il) metanol
f) 335.1979	$C_{19}H_{22}N_6$	334.1906	N-((2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentanimidamida
g) 336.1819	$C_{19}H_{21}N_5O$	335.1746	N-((2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentamina

h) 252.1244	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub>	251.1171	2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) metanamina
Oxcarbazepina 253.0972	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	252.0899	
a) 269.0921	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	268.0848	10-hidroxi-11-oxo-10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [ <i>b</i> , <i>f</i> ] azepina-5-carboxamida
b) 269.0921	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	268.0848	1,1-bis (2-formilfenil) urea
c) 267.0764	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	266.0691	10,11-dioxo-10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo [ <i>b</i> , <i>f</i> ] azepina-5-carboxamida
d) 267.0764	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	266.0691	2-(2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2 <i>H</i> )-il) benzaldehído
e) 240.0655	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	239.0582	3-hidroxi-5 <i>H</i> -dibenzo-[ <i>b</i> , <i>f</i> ]azepina-10,11-diona
f) 240.0655	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	239.0582	3-hidroxi-5 <i>H</i> -dibenzo-[ <i>b</i> , <i>f</i> ]azepina-10,11-diona
g) 224.0706	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	223.0633	5 <i>H</i> -dibenzo [ <i>b</i> , <i>f</i> ] azepina-10,11-diona
h) 210.0913	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO	209.0841	5,11-dihidro-10 <i>H</i> -dibenzo [ <i>b</i> , <i>f</i> ] azepin-10-ona
i) 210.1277	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N	209.1204	9-vinil-4,9,9,10-tetrahidro acridina

\* Productos detectados en ionización negativa.

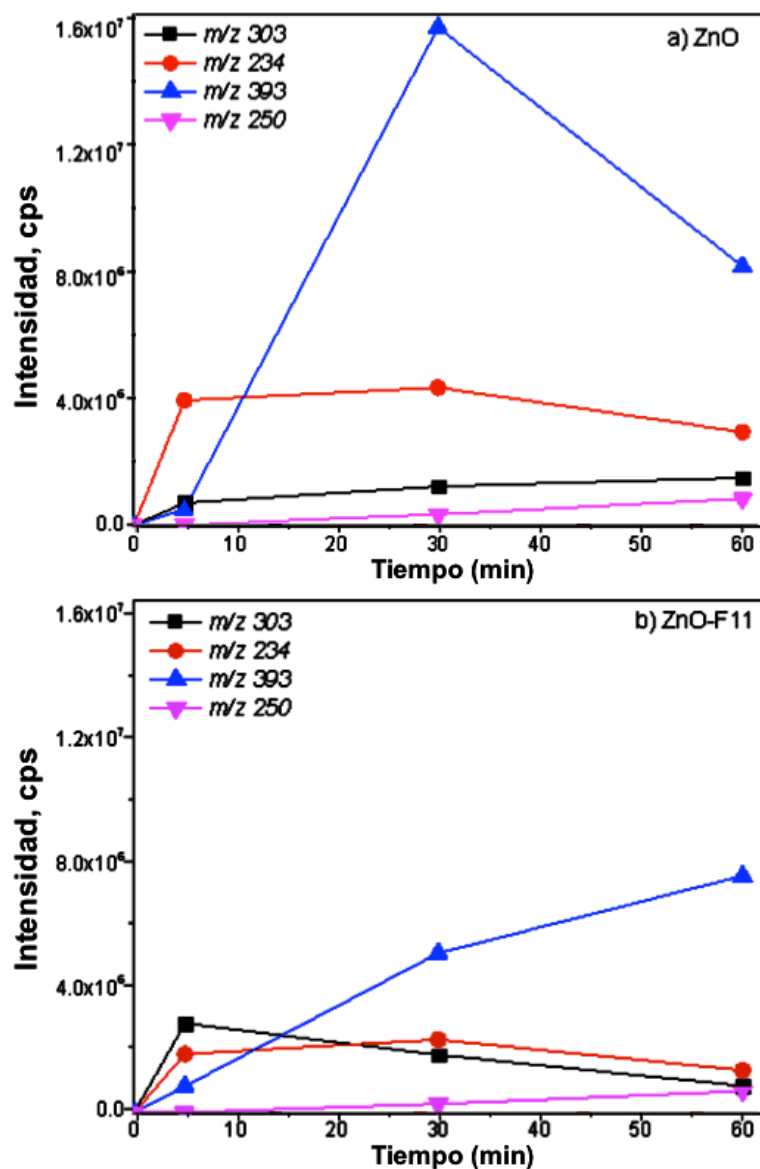
\*\* Los nombres de todos los productos de transformación fueron obtenidos usando el software ChemBioDraw2012 (versión 13.0.0.3015).

La suma de todos los compuestos detectados durante la degradación de los 10 fármacos fue de más de 60 intermediarios de reacción. El monitoreo de los intermediarios fue realizado a los 5, 30 y 60 min de reacción, con estos datos se generaron las curvas de formación para cada producto. A continuación se discuten los compuestos formados para cada fármaco en particular.

## 6.1 Enalapril (ENL)

Durante la degradación fotocatalítica del ENL 4 intermediarios de reacción fueron detectados. La formación de los intermediarios a los 5, 30 y 60 min de la degradación individual se muestra en la **Figura 6.1** con ambos catalizadores.



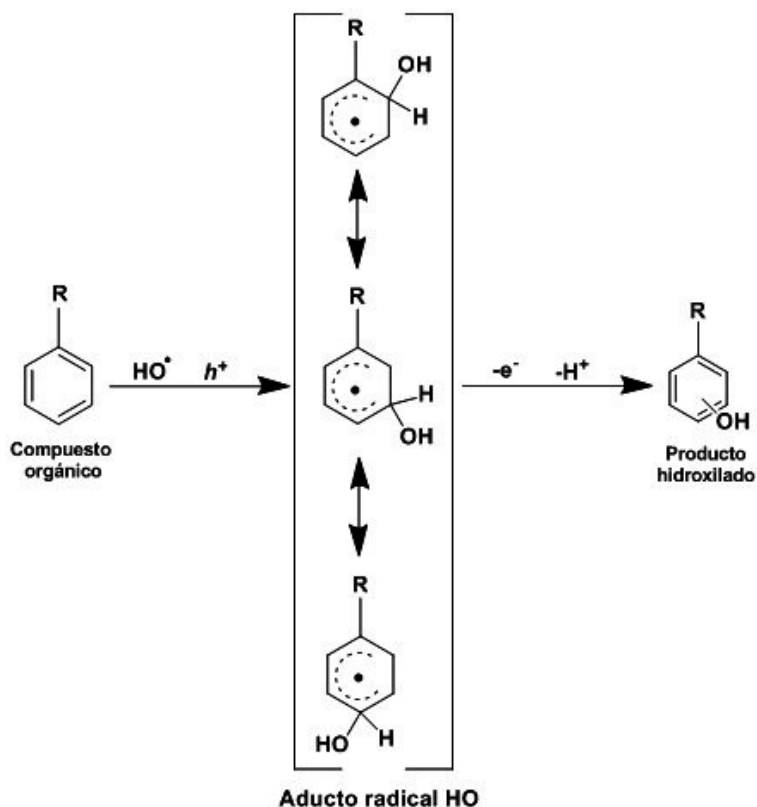


**Figura 6.1** Seguimiento de intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica del ENL utilizando los catalizadores: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante la degradación del ENL 3 rutas de degradación se identificaron. La primera ruta, involucra la formación del producto  $m/z$  393, este se generó en mayor abundancia con ambos catalizadores. Inicialmente, el ENL experimenta el proceso de hidroxilación por el ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$ . La abstracción de un átomo de hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) y la adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ), generan el

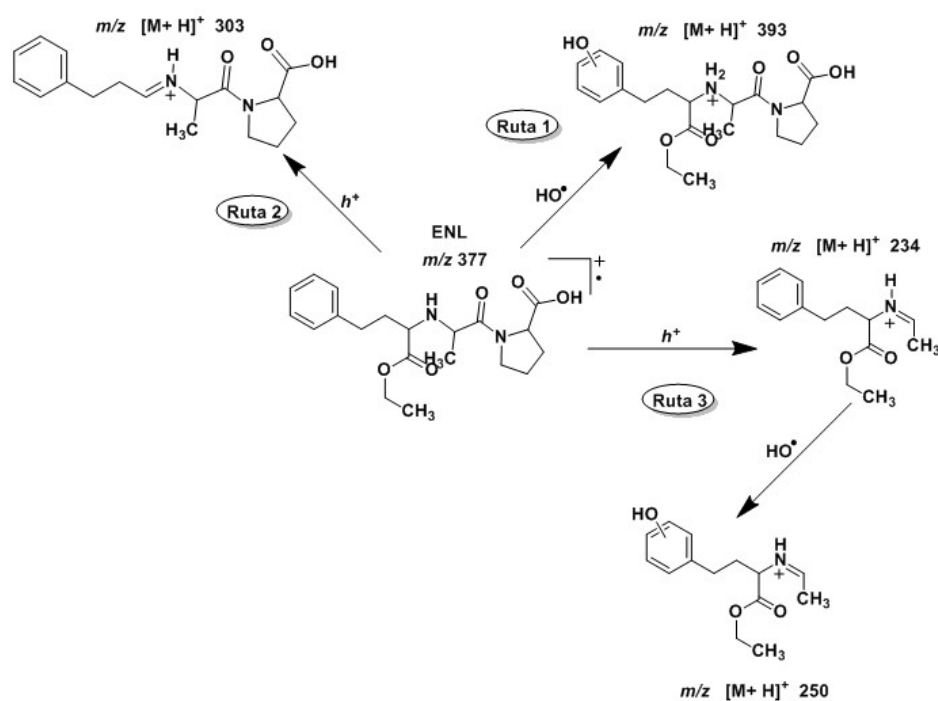
producto 4-hidroxi enalapril ( $m/z$  393). Por lo tanto, el proceso de hidroxilación es la principal ruta durante la degradación fotocatalítica de este fármaco.

Ha sido reportado que durante la degradación fotocatalítica de contaminantes orgánicos, el primer paso en la oxidación de la materia orgánica es la generación de intermediarios de reacción hidroxilados [109]. La hidroxilación de compuestos orgánicos involucra un radical intermedio (aducto radical HO), el cual se forma a partir de la adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ). Posteriormente, la oxidación o desprotonación del aducto formado genera los productos hidroxilados (**Figura 6.2**).



**Figura 6.2** Reacción general de la formación de intermediarios hidroxilados durante la degradación fotocatalítica de compuestos orgánicos.

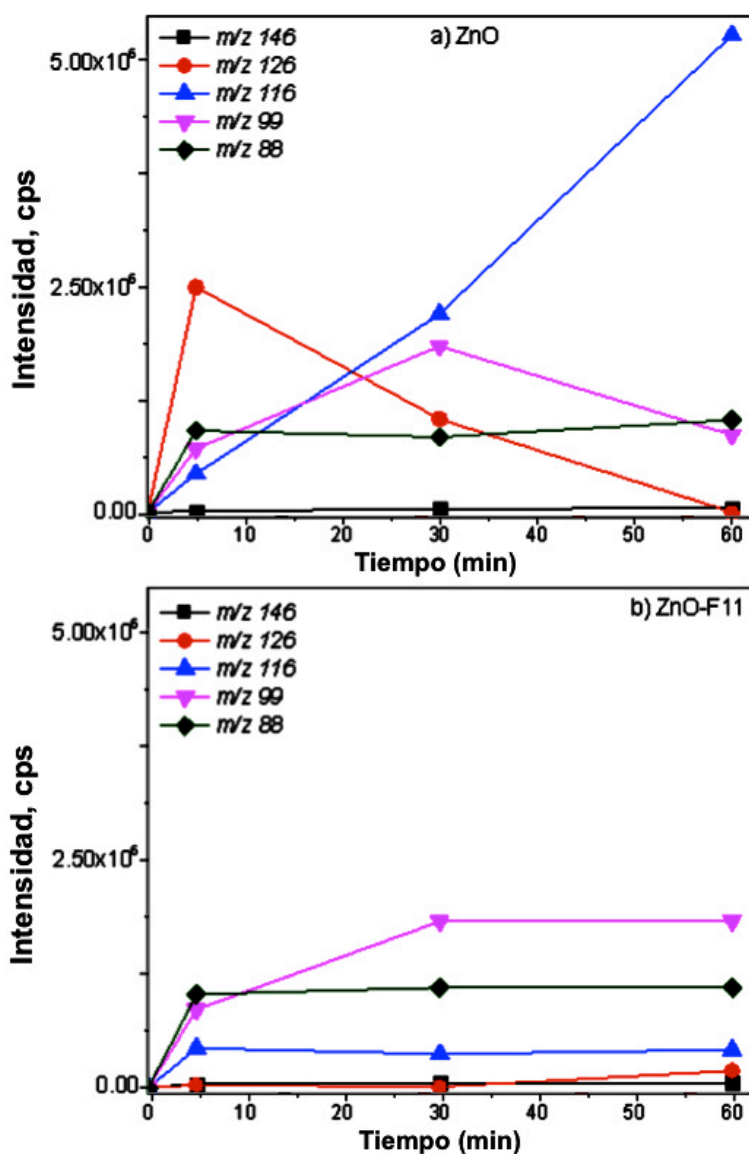
Por otro lado, la segunda ruta de degradación se propuso con base en la fragmentación de la molécula del ENL. Los huecos  $h^+$  en la superficie del catalizador inducen el proceso de fragmentación a través de la pérdida del formiato de etilo, generando el intermediario (*E*)-2-((3-fenilpropilideno)amino) propanoil) prolina ( $m/z$  303). Al mismo tiempo, una tercera ruta de degradación (fragmentación) es inducida mediante los huecos  $h^+$ , provocando la pérdida del grupo *N*-formil prolina de la molécula del ENL, permitiendo la formación del producto (*Z*)-2-(etilideno amino)-4-fenilbutanoato de etilo ( $m/z$  234) [110]. Posteriormente, este último intermediario experimenta el proceso de hidroxilación a través del ataque del radical  $HO^\bullet$ , generando el compuesto (*Z*)-2-(etilideno amino)-4-(4-hidroxifenil) butanoato de etilo ( $m/z$  250). Con base en estos 4 intermediarios se propuso una ruta general de la degradación fotocatalítica del ENL (**Figura 6.3**).



**Figura 6.3** Ruta de la degradación fotocatalítica del ENL con ZnO-F11.

## 6.2 Metformina (MET)

A lo largo de la degradación fotocatalítica de la MET fueron detectados 5 intermediarios de reacción. Los subproductos y su formación se muestran en la **Figura 6.4** con ambos catalizadores.



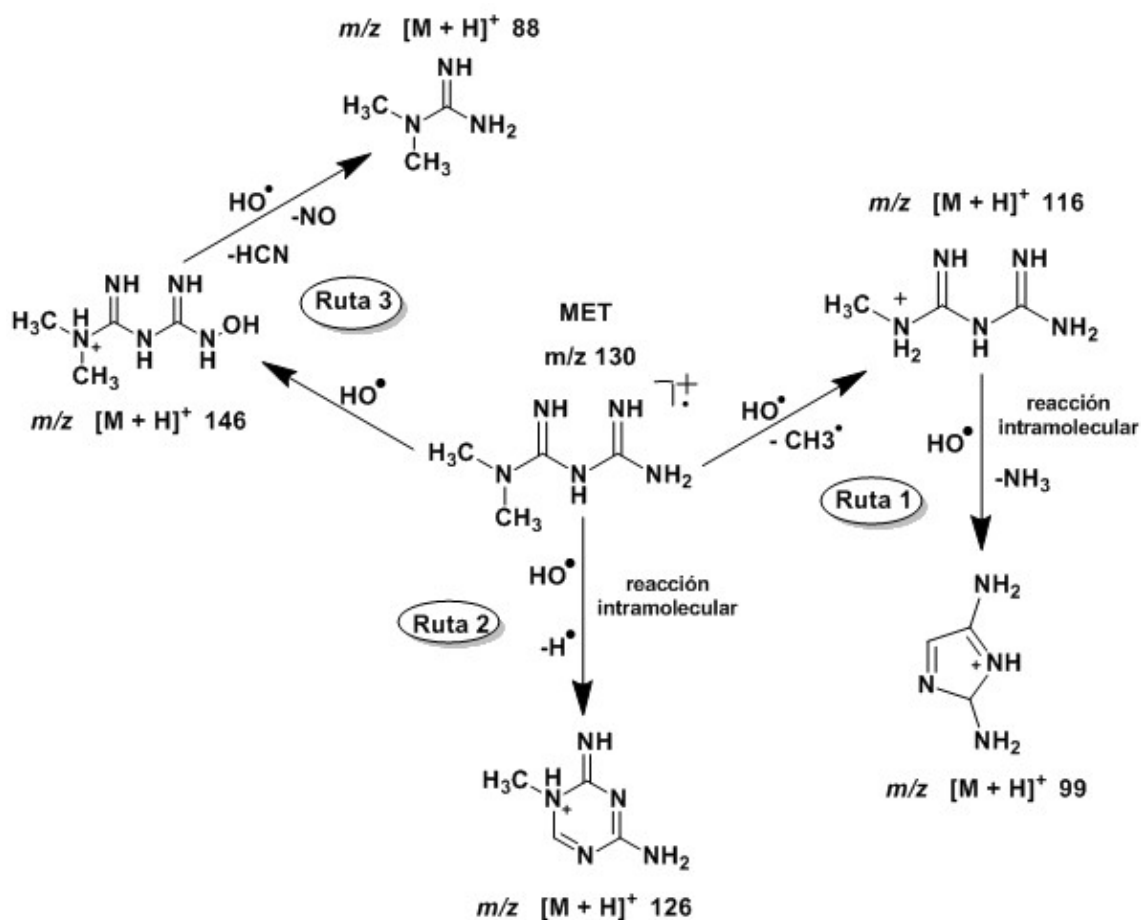
**Figura 6.4** Monitoreo de intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de la MET utilizando los catalizadores: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante la degradación fotocatalítica de la MET, 3 rutas de degradación se propusieron. Inicialmente, en la ruta 1, el ataque del radical HO<sup>•</sup> en el grupo dimetilamina (NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) de la molécula provoca la fragmentación de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>), formando el intermediario 1-metilbiguanida (*m/z* 116) [105, 111]. Posteriormente, este compuesto experimenta una reacción intramolecular generando el intermediario 2*H*-imidazol-2,5-diamina (*m/z* 99).

Por otro lado, la segunda ruta de degradación se propuso con base en la detección del intermediario 4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina (*m/z* 126). La formación de este compuesto ha sido atribuida a una ciclación intramolecular. La abstracción de un átomo de hidrógeno (H<sup>+</sup>) a través del radical HO<sup>•</sup>, generan un radical libre el cual reacciona intramolecularmente formando el compuesto heterocíclico nitrogenado [111].

Por último, en la tercera ruta de degradación, la hidroxilación de la MET genera el producto 5-hidroxi metformin (*m/z* 146). Consecuentemente, la fragmentación del enlace carbono-nitrógeno (a través del radical HO<sup>•</sup>) de la amina secundaria en este intermediario induce la formación del intermediario 1,1-dimetilguanidina (*m/z* 88) [105,111].

Por lo tanto, la ruta general de la degradación fotocatalítica de la MET engloba 3 procesos; ciclación intramolecular (principal), fragmentación e hidroxilación (**Figura 6.5**).



**Figura 6.5** Ruta de degradación fotocatalítica de la MET con ZnO-F11.

Específicamente, durante la degradación de la MET, los 2 intermediarios, 1-metilbiguanida ( $m/z$  116) y 4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina ( $m/z$  126), fueron detectados en mayor abundancia con el catalizador ZnO, contrastando con respecto al material ZnO-F11. Este comportamiento puede ser explicado a través de la interacción electrostática de los intermediarios con la superficie de los catalizadores. Los valores de  $\text{pK}_a$  de estos 2 productos (**Tabla 6.3**) oscilan entre valores de 7 y 10.

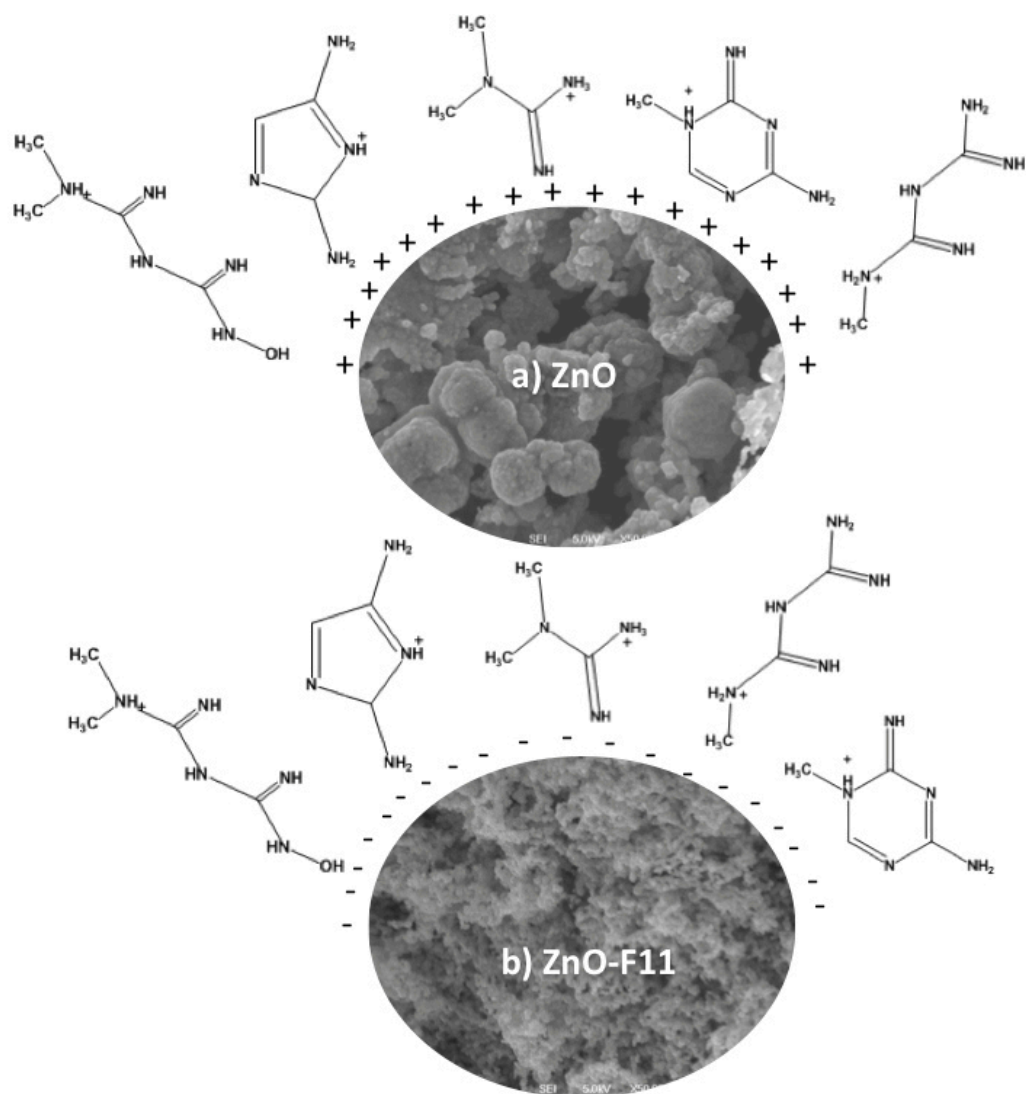
**Tabla 6.3** Valores de pKa de los intermediarios de reacción de la MET.

Producto ( <i>m/z</i> )	Nombre	pKa
a) 116	1-metilbiguanida	10.2
b) 126	4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina	7.02

\* Los valores de pKa fueron obtenidos usando el software MarvinSketch (versión 17.17.0.).

Específicamente, el producto 1-metilbiguadina (*m/z* 116) tiene un pKa de 10.2, entonces a pH 8 se encuentra en su forma protonada, por lo que no se favorece su atracción electrostática en la superficie del ZnO (predomina carga positiva a pH 8), permitiendo una mayor acumulación de este intermediario durante el proceso. En contraste, a pH 8 predomina la carga negativa en la superficie del material ZnO-F11 (pzc 7.4), favoreciendo la atracción electrostática con el compuesto 1-metilbiguadina (*m/z* 116), disminuyendo su concentración. Por otro lado, el producto 4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina (*m/z* 126) tiene un pKa de 7.0, por lo tanto, al pH de la solución se encuentra en forma aniónica, favoreciendo su atracción electrostática con la superficie del catalizador ZnO lo cual permite una mejor degradación de este intermediario. En cambio, con el ZnO-F11 (pzc 7.4), la atracción electrostática con la MET no se favorece (**Figura 6.6**).

Por lo tanto, este tipo de interacciones entre la superficie, especies fotogeneradas ( $h^+$ ,  $HO^\bullet$  y  $O_2^{\bullet-}$ ) y los intermediarios de reacción generados influyen en los procesos de degradación de los subproductos durante el proceso fotocatalítico.

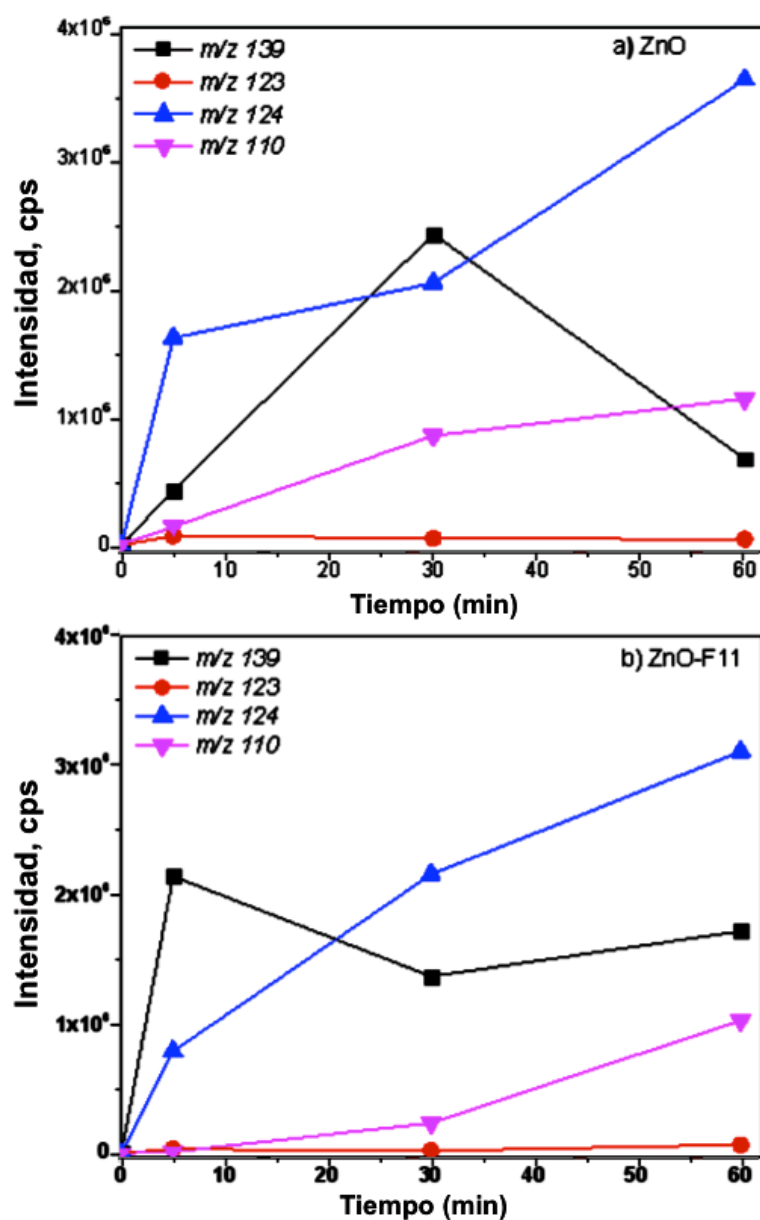


**Figura 6.6** Interacción de los intermediarios de reacción 1-metilbiguanida ( $m/z$  116) y 4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina ( $m/z$  126) con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

### 6.3 Isoniazida (ISA)

En la degradación fotocatalítica de la ISA 4 intermediarios de reacción fueron detectados. Los subproductos y su formación con ambos catalizadores se muestra en la **Figura 6.7**.



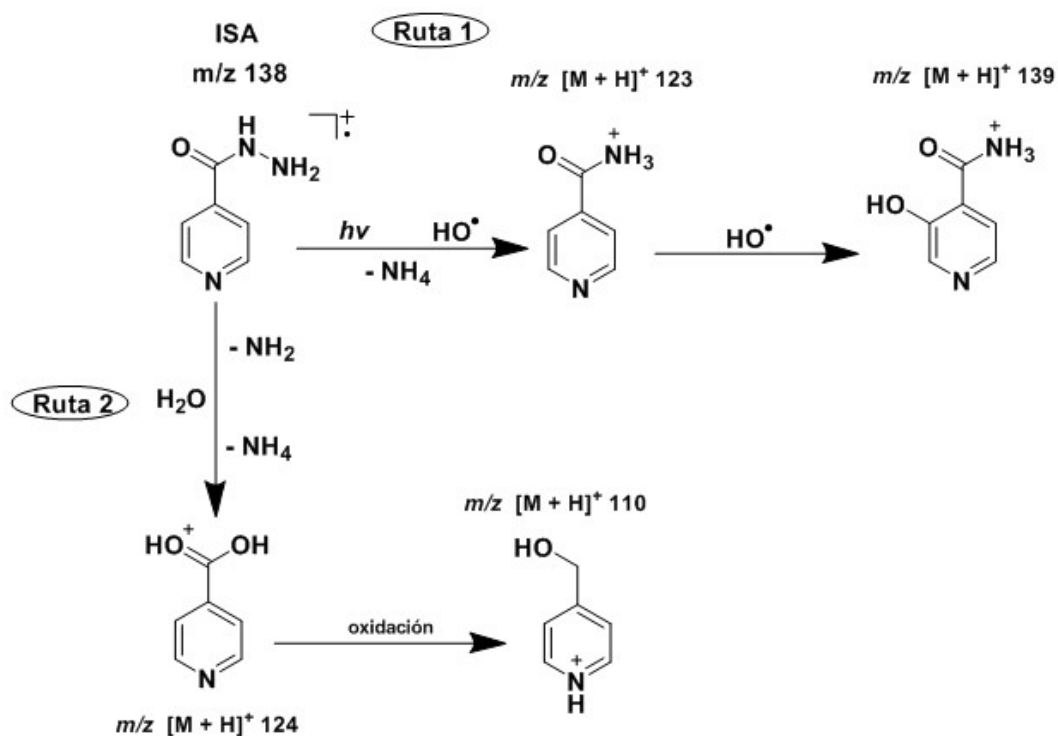


**Figura 6.7** Seguimiento de los 4 intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de la ISA con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante el proceso fotocatalítico de la ISA se identificaron 2 rutas de degradación. En la primera, la ISA experimenta una fragmentación en el enlace nitrógeno-nitrógeno, generando el producto isonicotinamida ( $m/z$  123). La generación de este compuesto es atribuible a 2 procesos; 1) fotólisis ( $\lambda=320$ -

400 nm) [112]; 2) ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$  [112]. La subsecuente hidroxilación de este último producto ( $m/z$  123) a través del radical  $\text{HO}^\bullet$ , induce la formación del intermediario 3-hidroxi isonicotinamida ( $m/z$  139).

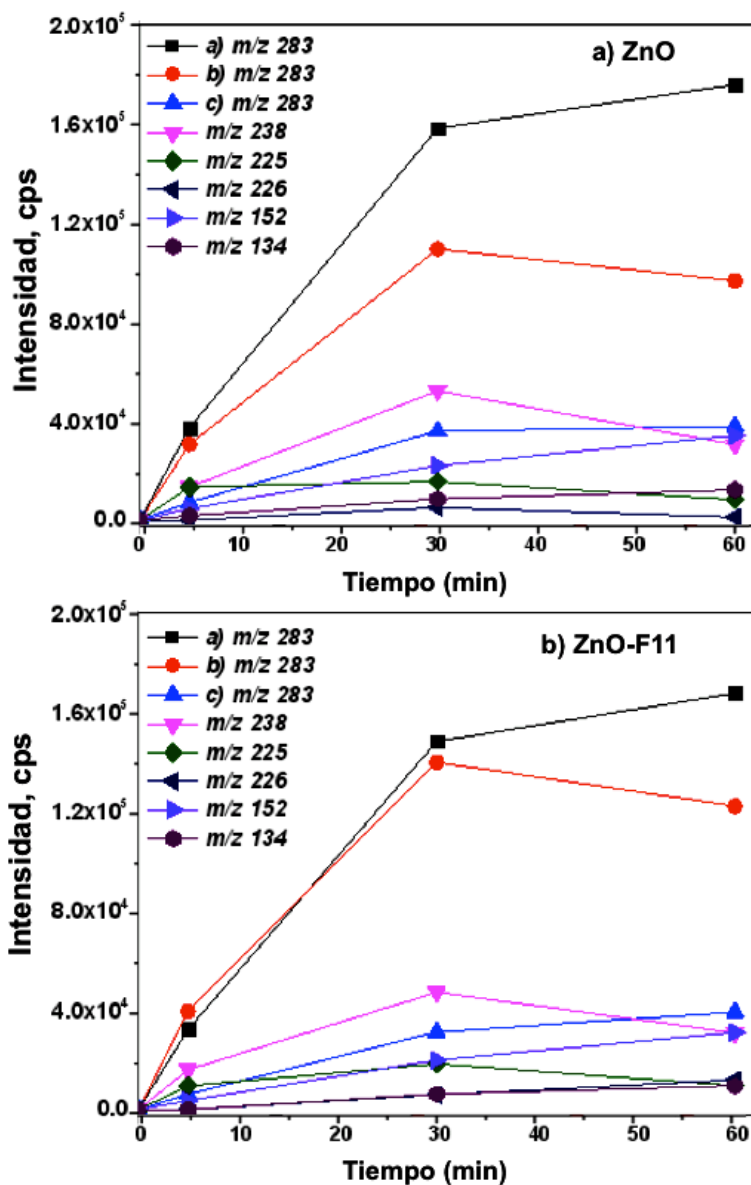
Por otro lado, en la segunda ruta, la fragmentación de la molécula precursora del fármaco a través de la reacción de hidrólisis, genera el intermediario ácido isonicotínico ( $m/z$  124). Posteriormente, la subsecuente oxidación de este último compuesto propicia la formación del producto 4-piridina metanol ( $m/z$  110) [113]. Por lo tanto, la ruta general de la degradación fotocatalítica de la ISA (**Figura 6.8**) engloba 2 rutas de fragmentación.



**Figura 6.8** Ruta de degradación fotocatalítica de la ISA con  $\text{ZnO-F11}$ .

## 6.4 Atenolol (ATE)

Durante la degradación fotocatalítica del ATE con ambos catalizadores, 8 intermediarios de reacción fueron detectados, los subproductos detectados y su formación se muestran en la **Figura 6.9**.



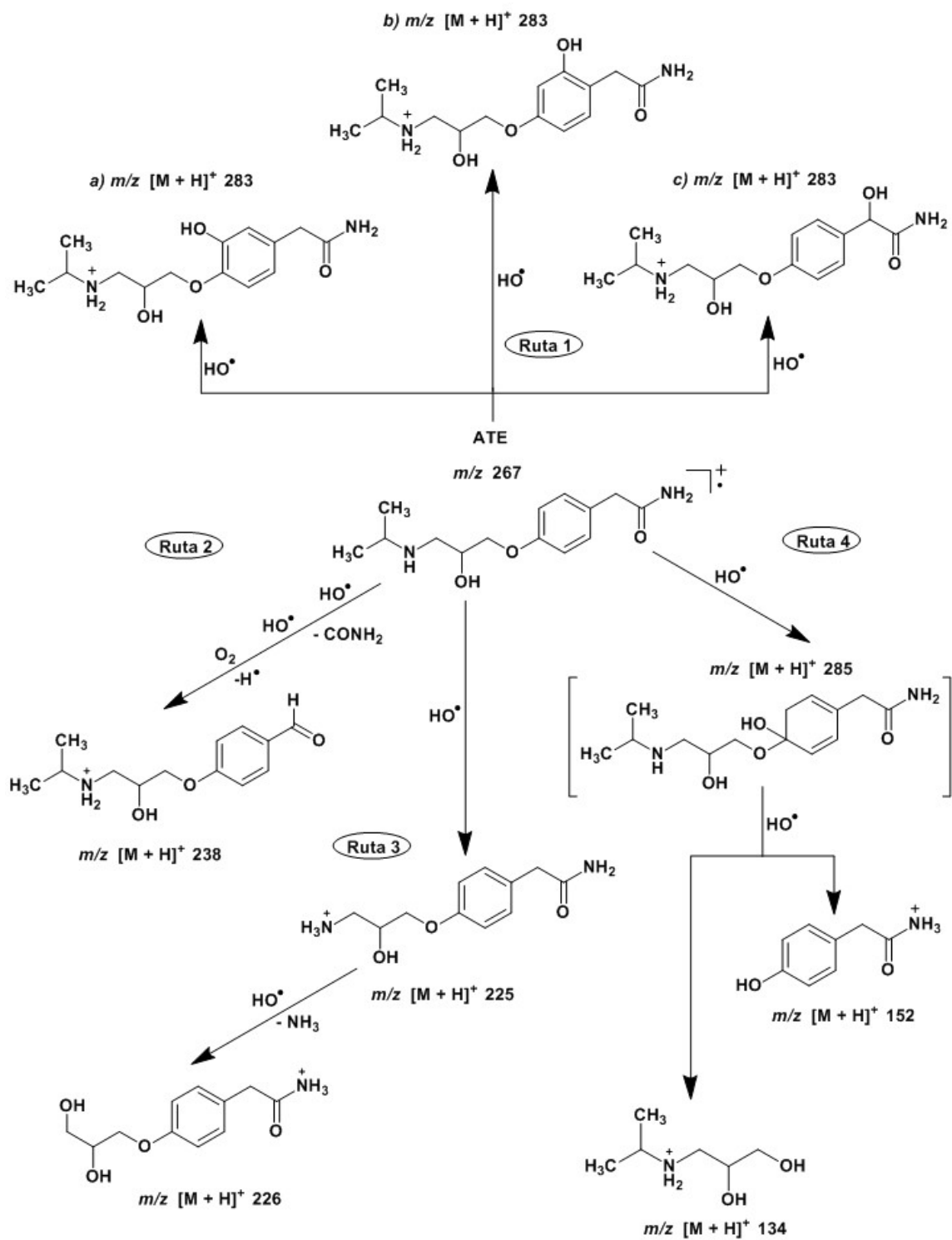
**Figura 6.9** Monitoreo de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de ATE con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

A lo largo de la reacción fotocatalítica del ATE 4 rutas de degradación fueron identificadas. En la primera, la molécula del ATE experimenta un proceso de hidroxilación. El producto  $m/z$  283, es generado a partir de la abstracción de un átomo de hidrogeno ( $H^+$ ) y la adición de un grupo hidroxilo ( $HO^-$ ) en la molécula del fármaco. Es importante mencionar que este intermediario ( $m/z$  283) fue detectado en diferentes tiempos de retención, lo que sugiere la formación de diferentes isómeros. Por lo tanto, en este estudio fueron considerados los 3 isómeros de mayor abundancia. Inicialmente, la propuesta en la ruta de degradación considera el ataque del radical  $HO^\bullet$  en el anillo aromático, adicionando el grupo hidroxilo ( $HO^-$ ) en las posiciones orto y meta con respecto al grupo alcoxi, formando los intermediarios; a) 2-(3-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida ( $m/z$  283) y b) 2-(2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida ( $m/z$  283) [114]. El tercer intermediario hidroxilado, c) 2-hidroxi-2-(4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) fenil) acetamida ( $m/z$  283), éste fue formado por adición de un grupo hidroxilo ( $HO^-$ ) en el carbono bencílico.

Por otro lado, en la segunda ruta de degradación, el ataque del radical  $HO^\bullet$  en la molécula del ATE, induce la fragmentación del grupo acetamida ( $-CONH_2$ ). Posteriormente, la abstracción de un átomo de hidrógeno ( $H^+$ ) y la adición de un grupo hidroxilo ( $HO^-$ ) conducen a la formación de un radical centrado en el carbono, que es oxidado por oxígeno molecular ( $O_2$ ), produciendo el producto 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi) benzaldehído ( $m/z$  238) [115].

Nuevamente, el ataque del radical HO<sup>•</sup> induce una tercera ruta de degradación a través del proceso de fragmentación sobre la amina secundaria de la molécula del ATE, formando el producto 2-(4-(3-amino-2-hidroxipropoxi)fenil) acetamida (*m/z* 225) [116]. Consecuentemente, el ataque del radical HO<sup>•</sup> en este último compuesto, produce el intermediario 2-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil) acetamida (*m/z* 226).

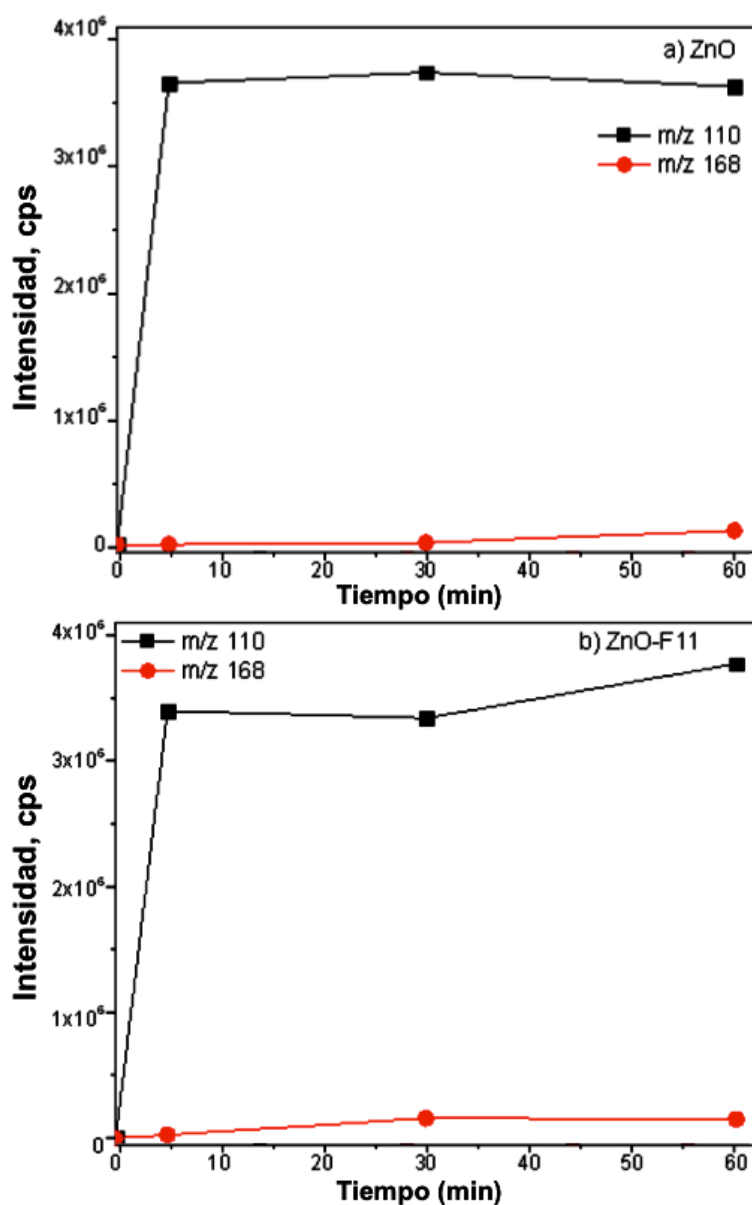
Finalmente, la fragmentación del ATE se ha reportado cuando la molécula inicialmente experimenta la adición de un grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) en posición “ipso” (compuesto con 2 sustituyentes que comparten la misma posición en el anillo aromático) [115], formando el producto *m/z* 285 (no detectado en este estudio). Posteriormente, este intermediario experimenta el ataque del radical HO<sup>•</sup> propiciando el rompimiento del enlace carbono-oxígeno (éter), produciendo los intermediarios 3-(isopropilamino)propano-1,2-diol (*m/z* 134) y 2-(4-hidroxifenil) acetamida (*m/z* 152), los cuales fueron detectados en este estudio y propuestos en una cuarta ruta de degradación. Por lo tanto, la ruta general de la degradación fotocatalítica del ATE involucra los procesos de hidroxilación y fragmentación (**Figura 6.10**).



**Figura 6.10** Ruta de degradación fotocatalítica del ATE con ZnO-F11.

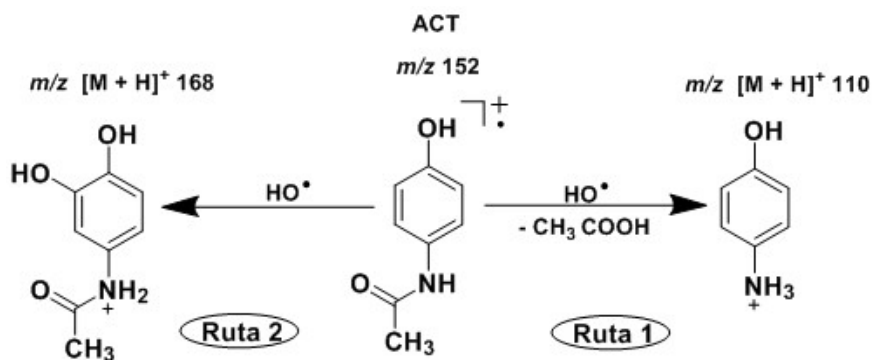
## 6.5 Acetaminofén (ACT)

A lo largo de la degradación fotocatalítica del ACT 2 intermediarios de reacción fueron detectados con ambos catalizadores. Los subproductos y su formación se muestran en la **Figura 6.11**.



**Figura 6.11** Seguimiento de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica del ACT con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante la reacción fotocatalítica del ACT 2 rutas de degradación fueron identificadas. Inicialmente, el producto generado con mayor abundancia fue el 4-aminofenol ( $m/z$  110). En la primera ruta, la formación de este intermediario es consecuencia de una reacción de desacetilación, promoviendo la fragmentación del grupo acetaldehído ( $-\text{CH}_3\text{CHO}$ ) de la molécula del ACT [117,118]. Por otro lado, en la segunda ruta de degradación, el ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$  induce la hidroxilación del ACT. La adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^\bullet$ ) en la posición orto de la molécula, provoca la formación del intermediario *N*-(3,4-dihidroxifenil) acetamida ( $m/z$  168) [118]. En la **Figura 6.12** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica de ACT considerando los procesos de hidroxilación y fragmentación.

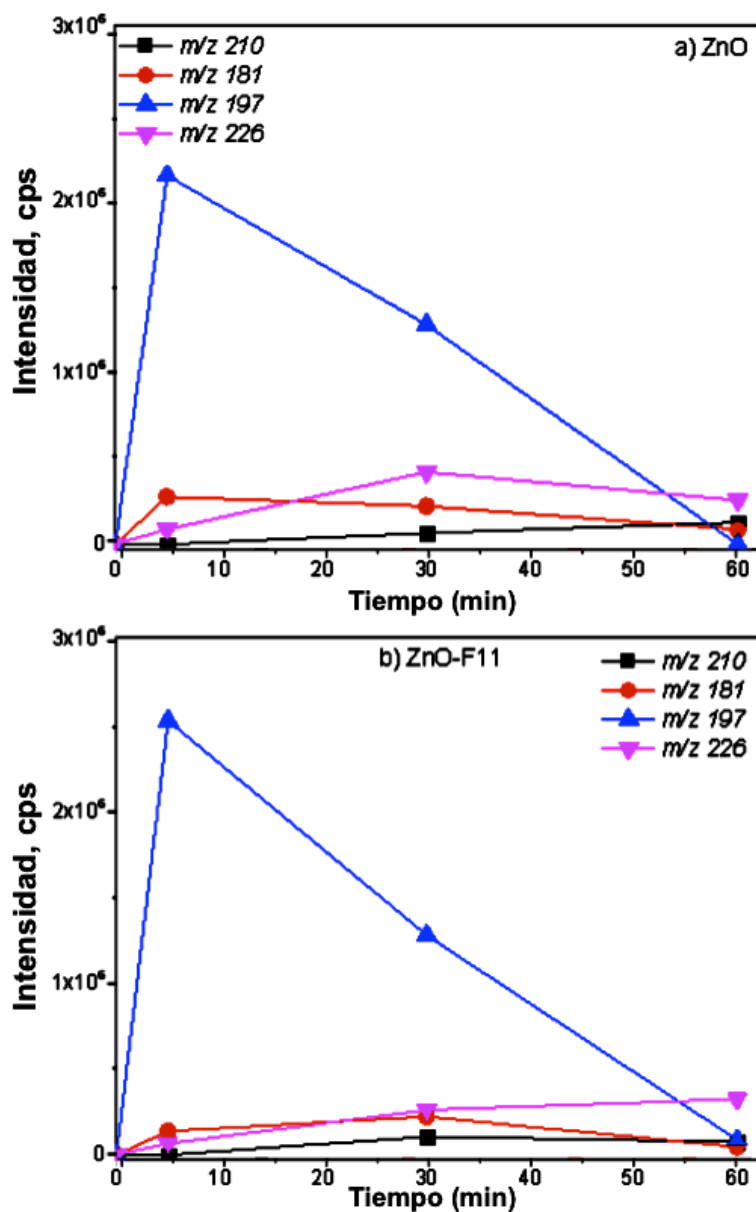


**Figura 6.12** Ruta de la degradación fotocatalítica del ACT con ZnO-F11.

## 6.6 Cafeína (CFA)

Durante la degradación de CFA 4 intermediarios de reacción fueron detectados; el seguimiento de dichos compuestos se muestra en la **Figura 6.13** con ambos catalizadores.





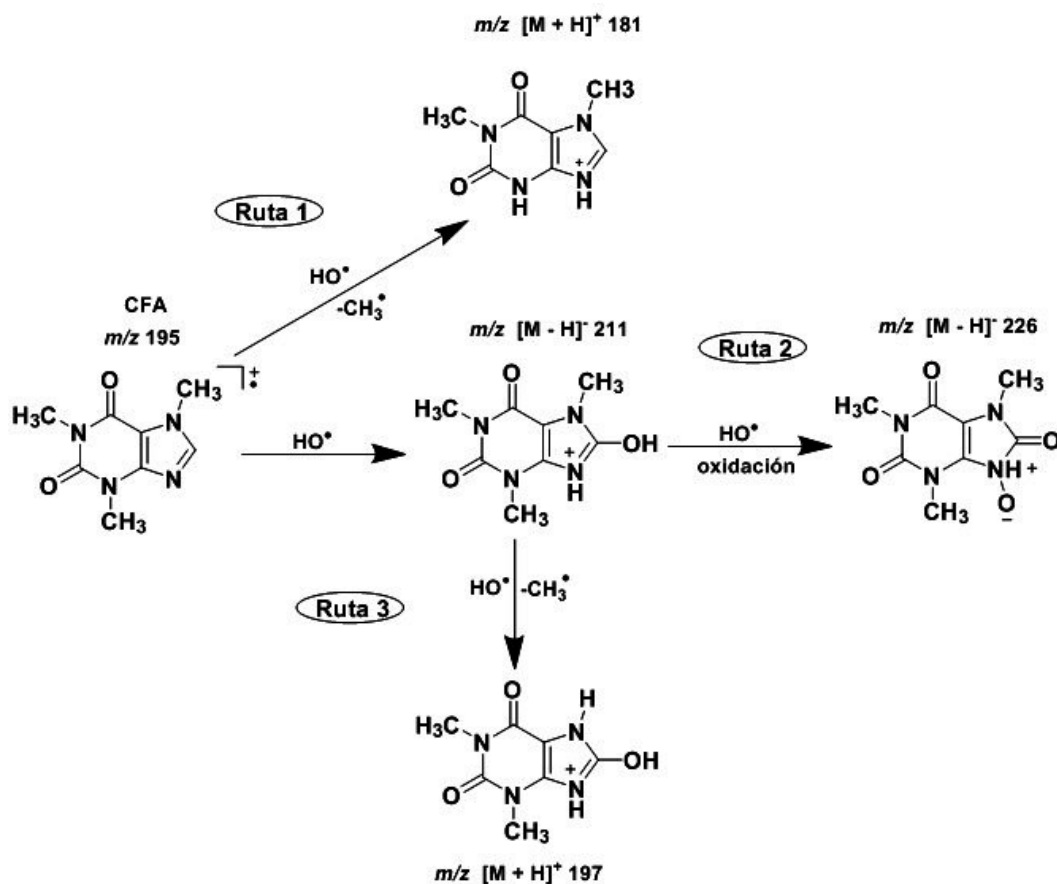
**Figura 6.13** Monitoreo de la formación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de la CFA con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

A lo largo del seguimiento de la reacción fotocatalítica de la CFA 3 rutas de degradación fueron identificadas. En la primera, el ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$  en la molécula del fármaco induce la fragmentación de un grupo metilo ( $-\text{CH}_3$ ) del anillo aromático, formando el intermediario 1,7-dimetilxantina ( $m/z$  181) [119].

Por otro lado, se propone una segunda y tercera ruta a través del ataque del radical HO<sup>•</sup> en la molécula de la CFA, induciendo la adición de un grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) en el anillo imidazol, generando el intermediario ácido 1,3,7-trimetilúrico ( $m/z$  211) [120]. Consecuentemente, al mismo tiempo, este producto experimenta 2 procesos de degradación:

- 1) La oxidación del grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) en el anillo imidazol y subsecuente hidroxilación de la amina secundaria, formando el intermediario 9-hidroxi-1,3,7-trimetil-7,9-dihidro-1*H*-purina 2,6,8-(3*H*)-triona ( $m/z$  226) [121].
- 2) El ataque del radical HO<sup>•</sup>, provoca la fragmentación del grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) del anillo imidazol, generando el intermediario 8-hidroxi-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona ( $m/z$  197) [122].

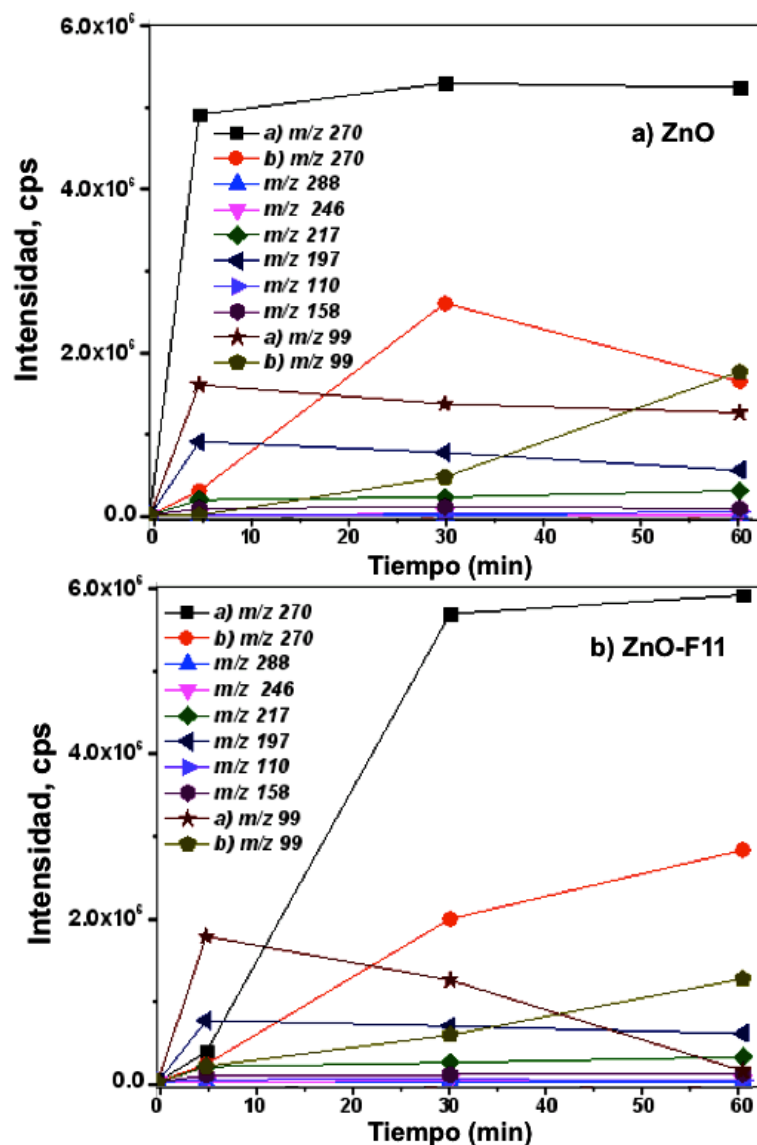
En la **Figura 6.14** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica de la CFA con base en los procesos de fragmentación e hidroxilación.



**Figura 6.14** Ruta de degradación fotocatalítica de la CFA con ZnO-F11.

## 6.7 Sulfametoxazol (SML)

Durante la degradación fotocatalítica del SML con ambos catalizadores 10 intermediarios de reacción fueron detectados; el seguimiento de dichos subproductos y su formación se muestran en la **Figura 6.15**.



**Figura 6.15** Seguimiento de la formación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de SML con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

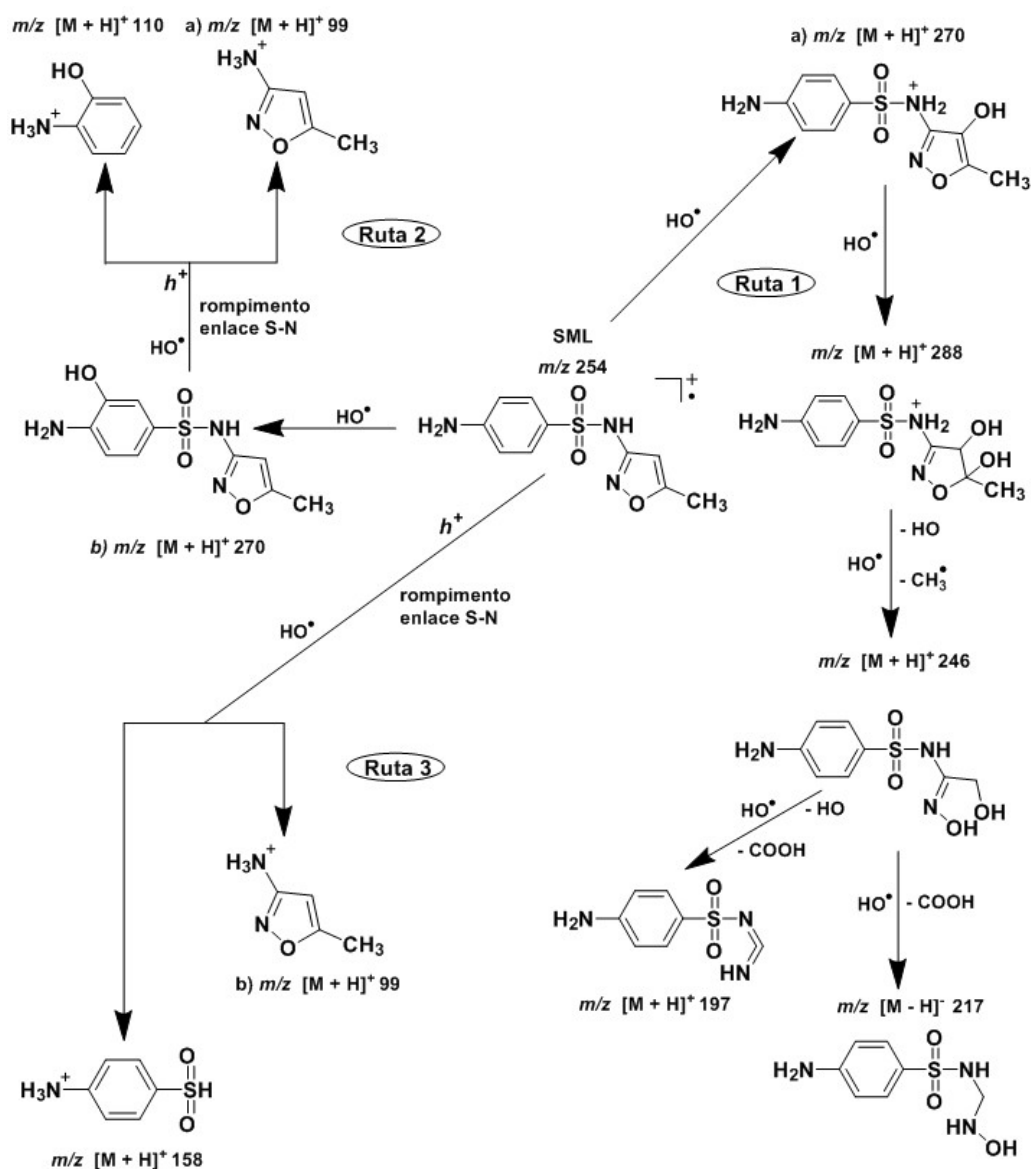
Inicialmente, el intermediario más abundante con ambos catalizadores fue el  $m/z$  270; 2 isómeros de este producto fueron detectados. La formación de estos compuestos se asocian directamente con la adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ) en los anillos isoxazol y aromático de la molécula del SML. Por lo tanto, 3 rutas de degradación se proponen.

Inicialmente, en la primera ruta, el ataque del radical HO<sup>•</sup> provoca la hidroxilación del anillo isoxazol, generando el producto, a) 4-amino-*N*-(4-hidroxi-5-metil-isoxazol-3-il) bencenosulfonamida (*m/z* 270) [123]. Este último intermediario experimenta un segundo proceso de hidroxilación en el doble enlace del anillo, formando el compuesto 4-amino-*N*-(4,5-dihidroxi-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il) benceno-sulfonamida (*m/z* 288). Nuevamente el ataque del radical HO<sup>•</sup> induce el rompimiento del anillo isoxazol, produciendo el intermediario (*E*)-*N*-((4-aminofenil)sulfonil)-*N'*,2-dihidroxi-acetimidamida (*m/z* 246) [123]. El producto *m/z* 246 puede experimentar otros 2 procesos de degradación, consecuencia del ataque del radical HO<sup>•</sup>:

- 1) La fragmentación de un grupo alcohol (R-OH), generando el compuesto 4-amino-*N*-((hidroxiamino)metil) bencenosulfonamida (*m/z* 217) [124].
- 2) La fragmentación de los grupos hidroxilo (HO<sup>-</sup>) y del alcohol (R-OH), formando el intermediario 4-amino-*N*-(iminometileno) bencenosulfonamida (*m/z* 197) [123].

Por otro lado, en la segunda ruta se propone la adición de un grupo hidroxilo (HO<sup>-</sup>) en el anillo aromático de la molécula del SML, formando el intermediario b) 4-amino-3-hidroxi-*N*-(5-metilisoxazol-3-il) bencenosulfonamida (*m/z* 270). Posteriormente, este producto experimenta la fragmentación del enlace S-N a través del *h*<sup>+</sup> y del radical HO<sup>•</sup>, generando los intermediarios 2-aminofenol (*m/z* 110) y a) 3-amina-5-metilisoxazol (*m/z* 99) [124,125].

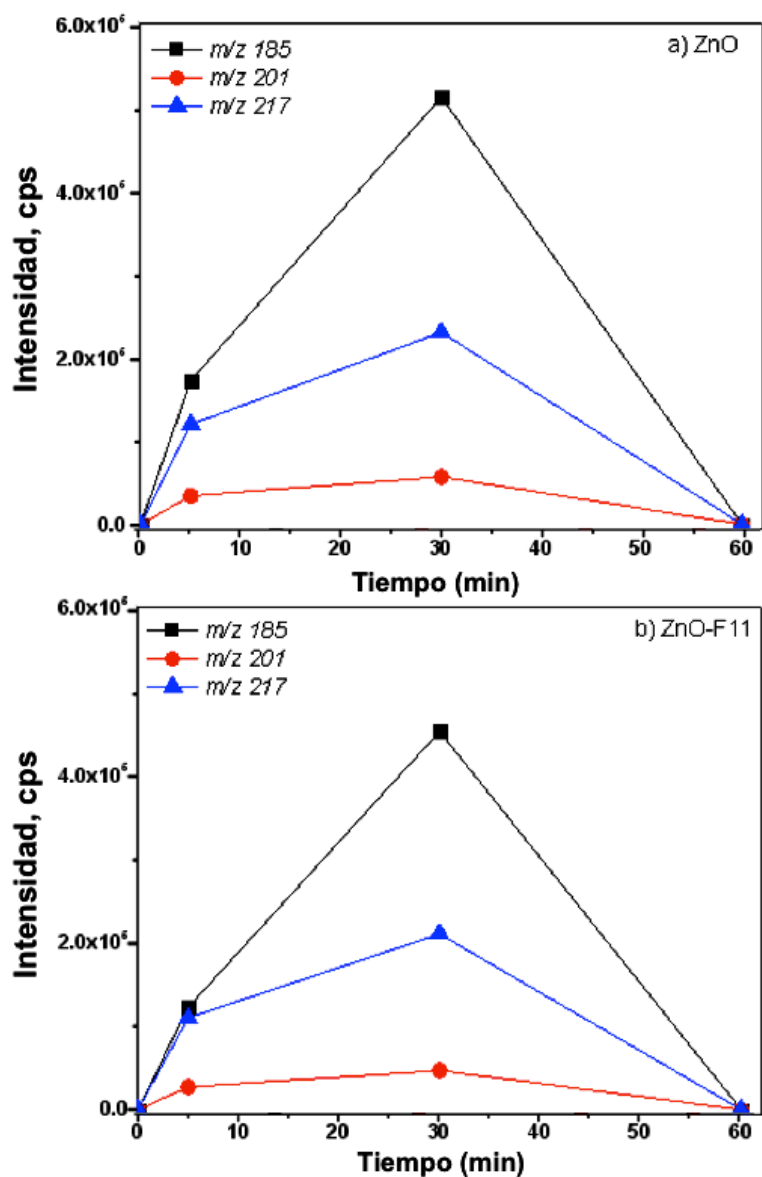
Adicionalmente, en la tercera ruta de degradación es propuesta con base en la fragmentación de la molécula precursora del fármaco. El  $h^+$  y el radical  $HO^\bullet$  inducen la fragmentación del enlace S-N, generando los intermediarios 3-amina-5-metilisoxazol ( $m/z$  158) y b) 3-amina-5-metilisoxazol ( $m/z$  99) [125,126]. En la **Figura 6.16** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica del SML.



**Figura 6.16** Ruta de degradación fotocatalítica del SML con ZnO-F11.

## 6.8 Naproxeno (NPX)

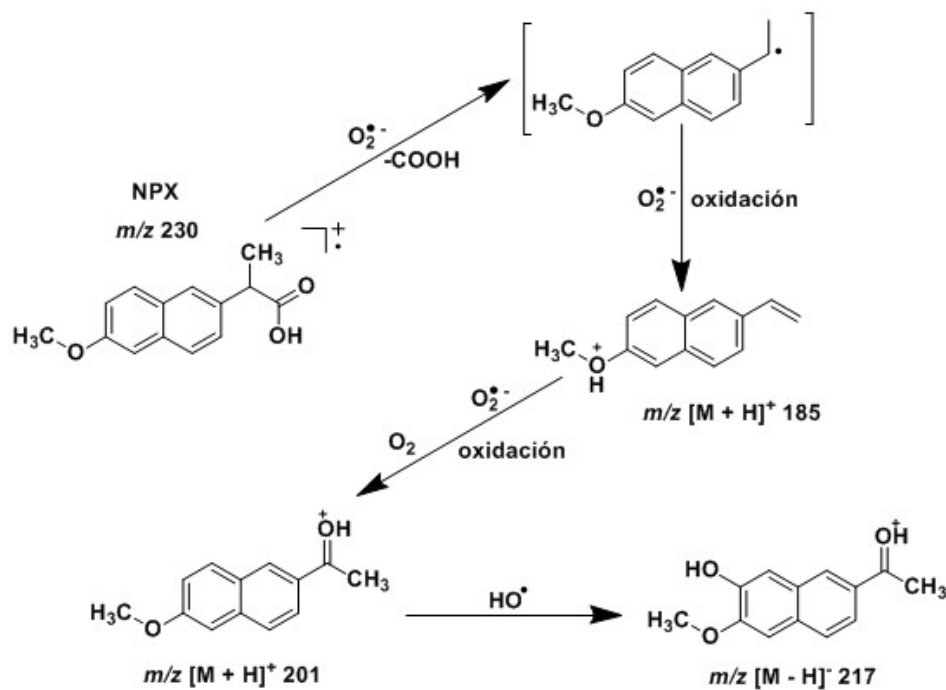
Durante la degradación fotocatalítica del NPX, 3 intermediarios de reacción fueron detectados, el seguimiento de la formación de dichos productos se muestra en la **Figura 6.17** con ambos catalizadores.



**Figura 6.17** Monitoreo de la formación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de NPX con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Inicialmente, el radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) induce la fragmentación del grupo carboxilo ( $-COOH$ ) de la molécula del NPX, formando un radical bencílico (no detectado en este estudio). La oxidación de este intermediario a través del radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) genera el producto 2-metoxi-6-vinilnaftaleno ( $m/z$  185) [127,128]. La subsecuente oxidación de este producto en presencia de oxígeno ( $O_2$ ) disuelto, produce el intermediario 1-(6-metoxinaftaleno-2-il)etanona ( $m/z$  201) [128].

Finalmente, el ataque del radical  $HO^{\bullet}$  en el producto  $m/z$  201, induce la adición de un grupo hidroxilo ( $HO^{\bullet}$ ) en el anillo aromático, formando el intermediario 1-(7-hidroxi-6-metoxinaftaleno-2-il) etanona ( $m/z$  217). En la **Figura 6.18** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica de NPX.

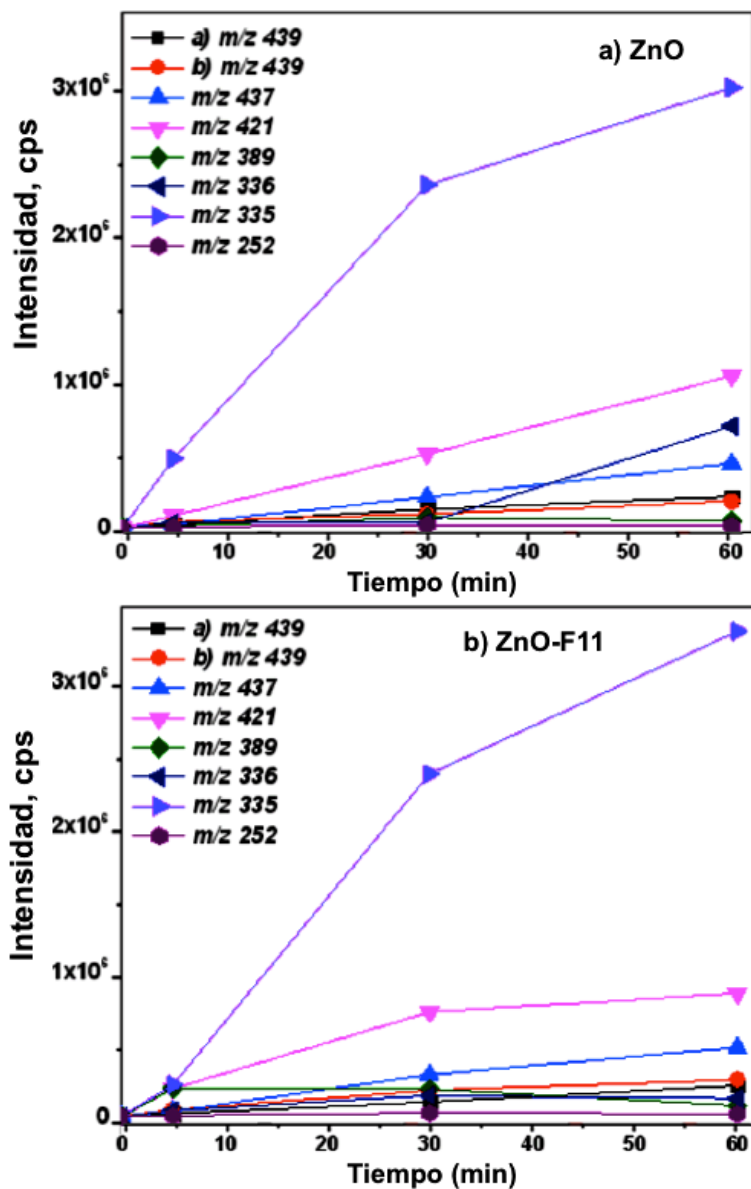


**Figura 6.18** Ruta de la degradación fotocatalítica de NPX con ZnO-F11.



## 6.9 Losartán (LST)

A lo largo de la degradación fotocatalítica de LST 8 intermediarios de reacción fueron detectados, el monitoreo de su formación se muestra en la **Figura 6.19** con ambos catalizadores.



**Figura 6.19** Seguimiento de la formación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de LST con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante la reacción fotocatalítica de LST, 3 rutas de degradación se propusieron. Inicialmente, el ataque del radical HO<sup>•</sup> en la molécula del fármaco, genera varios intermediarios de reacción hidroxilados (*m/z* 439). Durante el monitoreo, 8 señales fueron detectadas de este ion, sugiriendo la formación de diferentes isómeros. En este estudio, sólo 2 compuestos hidroxilados fueron los que se propusieron como intermediarios [129]:

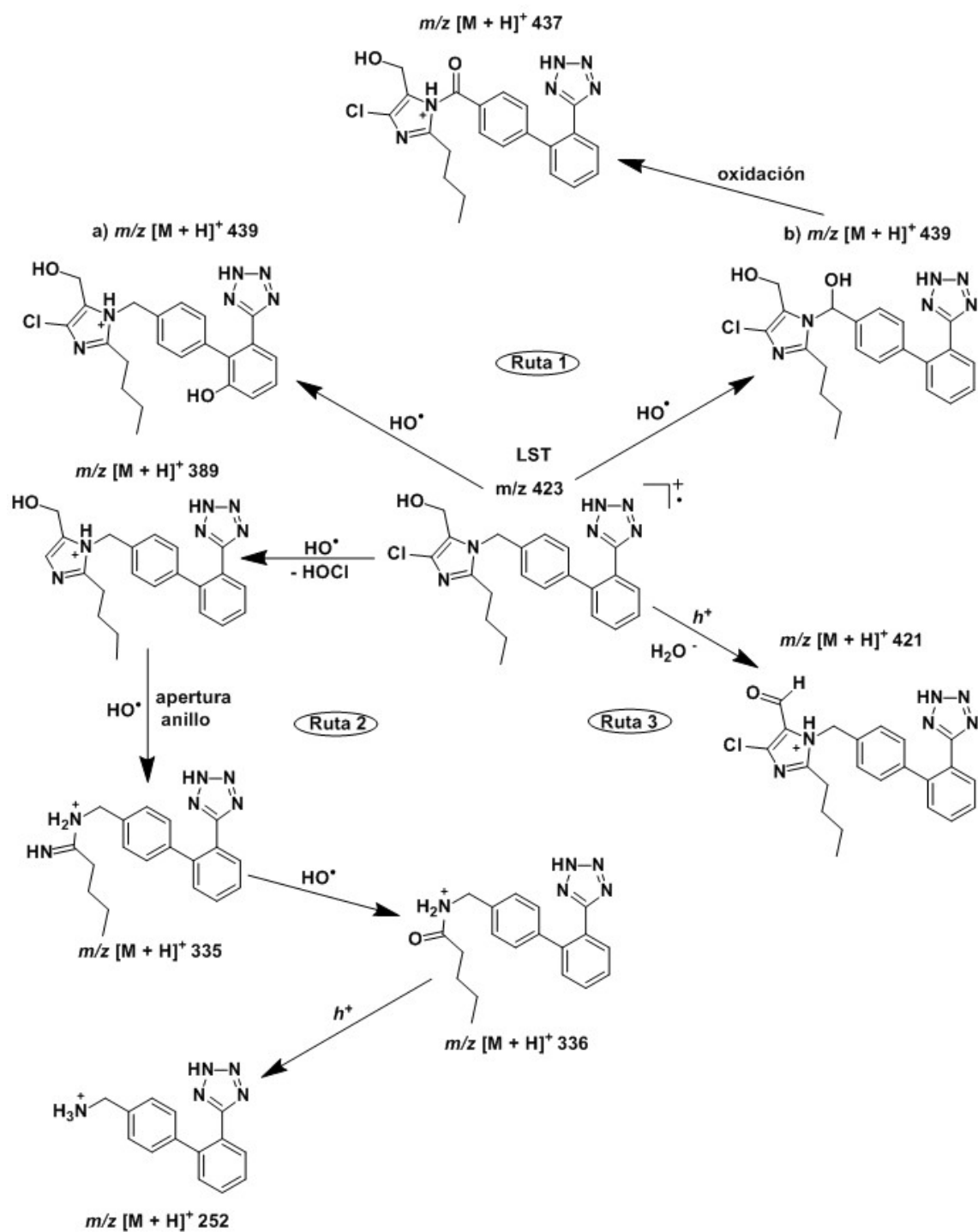
- 1) El producto, a) 4'-((2-butil)-4-cloro-5-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenilo]-2-ol (*m/z* 439), es generado a partir de la adición del grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) en la posición orto del grupo bifenilo.
- 2) La adición de un grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) en el carbono bencílico, genera el intermediario, b) (2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4il)2-butil-4cloro-5(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il) metanol (*m/z* 439).

Posteriormente, el intermediario hidroxilado b), experimenta la oxidación del grupo hidroxilo (HO<sup>•</sup>) unido al carbono bencílico, formando el intermediario (2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4il)2-butil-4cloro-5(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il) metanona (*m/z* 437) [129].

Por otro lado, una segunda ruta de degradación se propone con base en la fragmentación del átomo de cloro (Cl<sup>•</sup>) del anillo imidazol, formando el intermediario (1-((2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-1*H*-imidazol-

5-il) metanol ( $m/z$  389). Posteriormente, el rompimiento del anillo imidazol a través del radical HO $\cdot$ , genera el producto *N*-((2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentanimidamida ( $m/z$  335) [130]. La subsecuente oxidación y fragmentación del compuesto  $m/z$  335, produce el intermediario carbonílico *N*-((2'-(2*H*-tetrazol-5il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentamina ( $m/z$  336) y el producto 2'-(2*H*-tetrazol-5il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) metanamina ( $m/z$  252) [129].

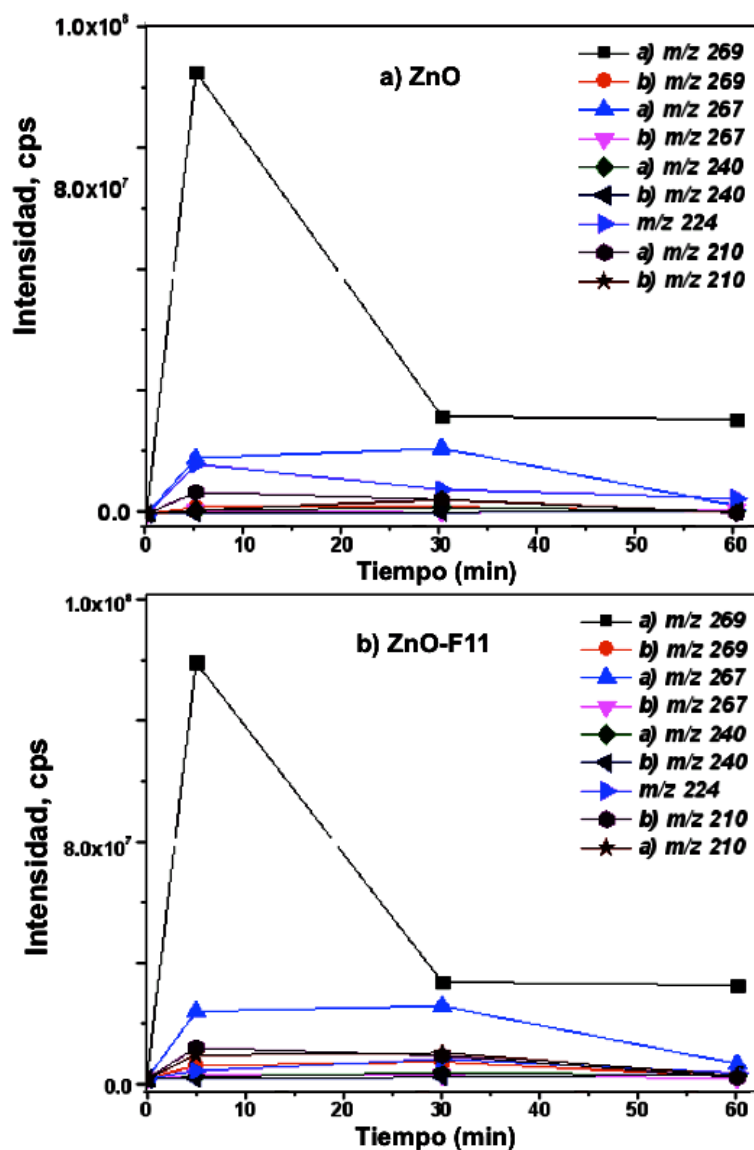
Finalmente, la oxidación de la molécula precursora del LST, induce la formación del intermediario 1-((2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-4-cloro-1*H*-imidazol-5 carbaldehído ( $m/z$  421) [129]. En la **Figura 6.20** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica del LST.



**Figura 6.20** Ruta de degradación fotocatalítica de LST con ZnO-F11.

## 6.10 Oxcarbazepina (OXC)

Durante la degradación fotocatalítica de la OXC fueron detectados 9 intermediarios de reacción. El seguimiento de su formación se muestra en la **Figura 6.21** con ambos catalizadores.



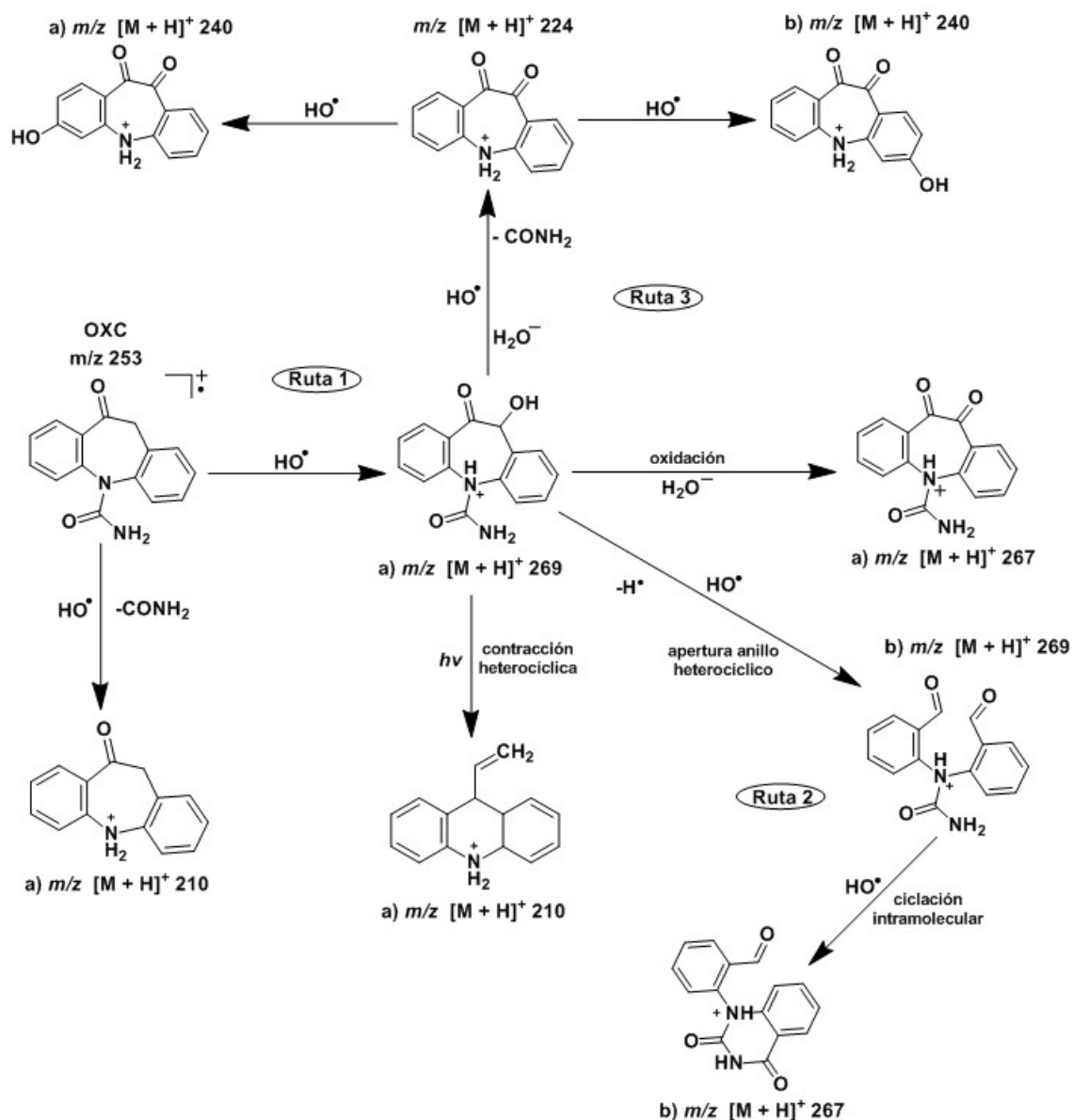
**Figura 6.21** Monitoreo de la formación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de OXC con: a) ZnO y b) ZnO-F11.

Durante el monitoreo de los intermediarios de reacción de la OXC, diferentes isómeros de los iones  $m/z$  210, 240, 267 y 269 fueron detectados. Con base en estos, 3 rutas de degradación se propusieron. En la primera ruta, sucede la adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^\cdot$ ) en la molécula de la OXC, consecuencia del ataque del radical  $\text{HO}^\cdot$  en el carbono bencílico, generando el intermediario a) 10-hidroxi-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina-5-carboxamida ( $m/z$  269) [131]. Posteriormente, este producto experimenta otros 3 procesos de degradación que involucran a una segunda y tercera ruta de degradación, por lo que fue considerado como precursor de otros intermediarios [131,132];

- 1) La oxidación del grupo hidroxilo ( $\text{HO}^\cdot$ ), provoca la formación del intermediario a) 10,11-dioxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina-5-carboxamida ( $m/z$  267).
- 2) En la segunda ruta, la oxidación del anillo heterocíclico induce su apertura, generando el producto b) 1,1-bis (2-formilfenil) urea ( $m/z$  269). Subsecuentemente, una reacción intramolecular de este último producto, genera el intermediario b) 2-(2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il) benzaldehído ( $m/z$  267).
- 3) En la tercera ruta, la fragmentación del grupo carbamilo ( $-\text{CONH}_2$ ) y oxidación del grupo hidroxilo ( $\text{HO}^\cdot$ ), mediante el

ataque del radical HO<sup>•</sup>, producen el intermediario 5*H*-dibenzo [*b*, *f*] azepina-10,11-diona (*m/z* 224). Subsecuentemente, un proceso de hidroxilación de este último compuesto en la posición *para* con respecto a los 2 grupos carbonilo, genera los isómeros a) y b) 3-hidroxi-5*H*-dibenzo-[*b*,*f*]azepina-10,11-diona (*m/z* 240).

Por otro lado, la fragmentación del grupo carbamoilo (-CONH<sub>2</sub>) consecuencia del ataque del radical HO<sup>•</sup> en la molécula del fármaco precursor, genera el intermediario a) 5,11-dihidro-10*H*-dibenzo [*b*, *f*] azepin-10-ona (*m/z* 210) [131]. Finalmente, la reacción de fotólisis del producto a) *m/z* 269, induce un proceso de contracción del grupo heterocíclico y la fragmentación del grupo carbamoilo (-CONH<sub>2</sub>), formando el intermediario 9-vinil-4a,9,9a,10-tetrahidro acridina b) *m/z* 210 [132]. En la **Figura 6.22** se muestra la ruta general de la degradación fotocatalítica de la OXC.



**Figura 6.22** Ruta de degradación fotocatalítica de OXC con ZnO-F11.

### 6.11 Análisis de los intermediarios de reacción detectados

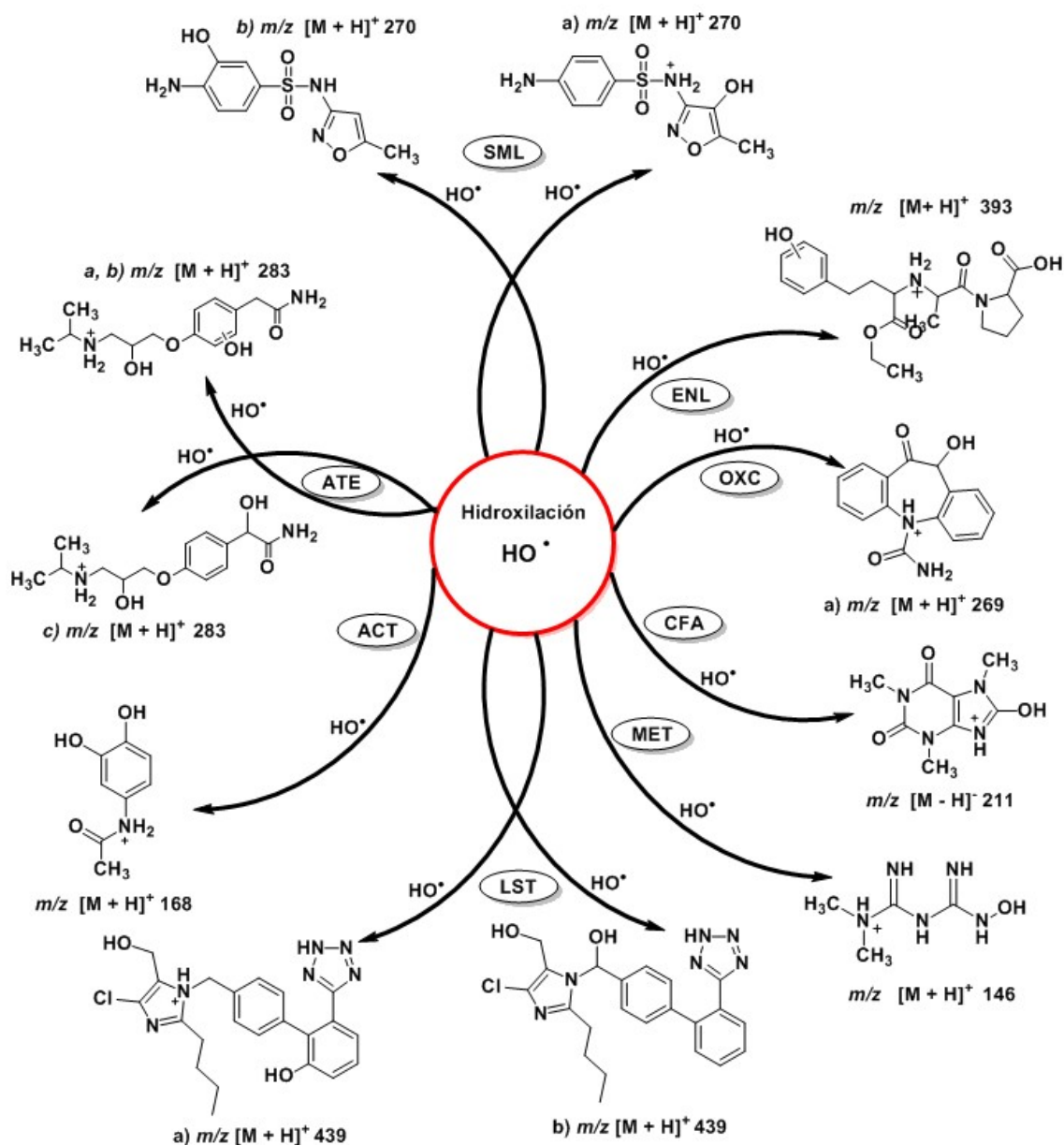
Durante la degradación individual de los 10 fármacos, la detección y generación de los intermediarios de reacción fue similar con ambos catalizadores. Los principales intermediarios detectados fueron generados por procesos de



hidroxilación ( $\text{HO}^\bullet$ ) y fragmentación ( $\text{HO}^\bullet$  y  $h^+$ ) de la molécula del fármaco precursor, por lo que podrían ser considerados como productos primarios [133]. Por consiguiente, el proceso fotocatalítico tiene la capacidad de realizar la transformación estructural de una amplia variedad de contaminantes farmacéuticos, lo cual es confirmado con las 10 rutas de degradación propuestas en este estudio.

El monitoreo y detección de los intermediarios de reacción permitió una propuesta de su formación a través de diferentes cambios estructurales respecto a la molécula del compuesto precursor. Los 3 principales cambios detectados fueron; adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ), fragmentación (hidrólisis y rompimiento de enlaces C-N, C-O, N-N y N-S) y ciclaciones intramoleculares. Sin embargo, estos cambios estructurales pueden modificar las propiedades de los intermediarios, tales como persistencia y toxicidad [134,135].

El proceso de transformación más reportado durante la degradación fotocatalítica de contaminantes orgánicos es la hidroxilación por el ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$  [109,136]. A lo largo de la degradación de los 10 compuestos sólo en 8 fármacos se detectaron productos hidroxilados (excepto para ISA y NPX). En la **Figura 6.23** se muestra un resumen de los intermediarios hidroxilados formados a partir de los fármacos ENL, MET, ATE, ACT, CFA, SML, LST y OXC.

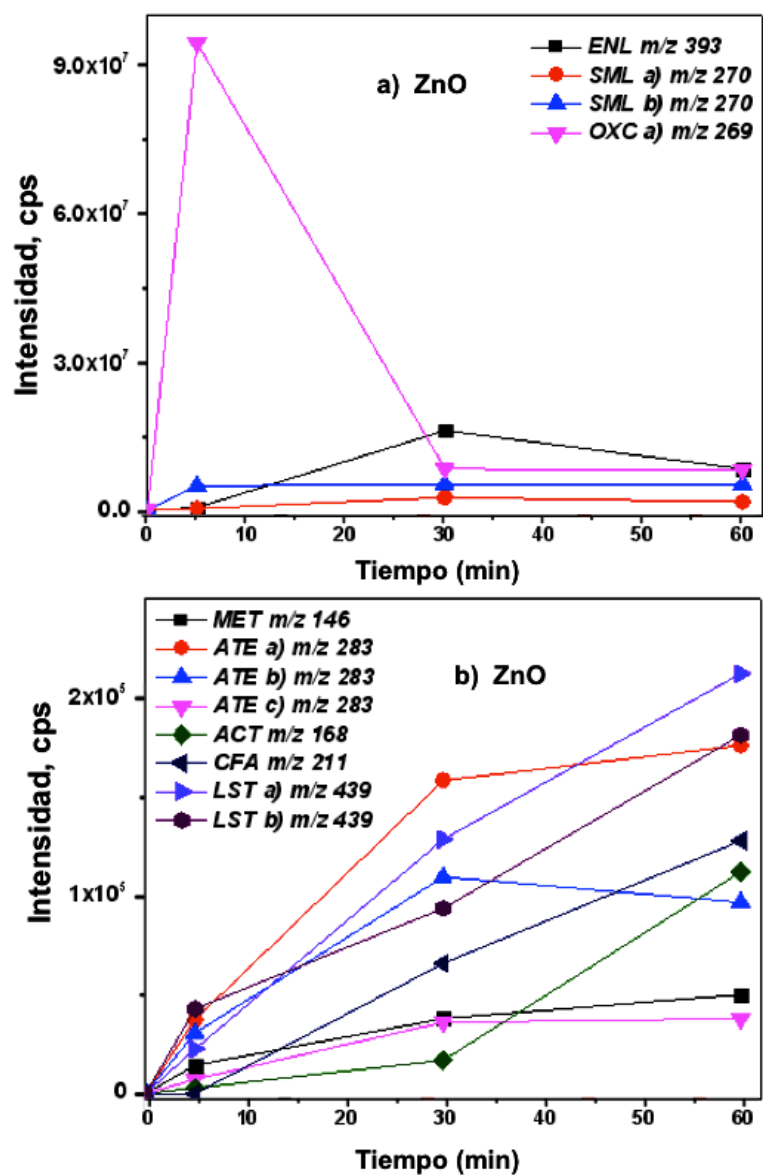


**Figura 6.23** Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica de 8 de los 10 fármacos con ZnO y ZnO-F11.

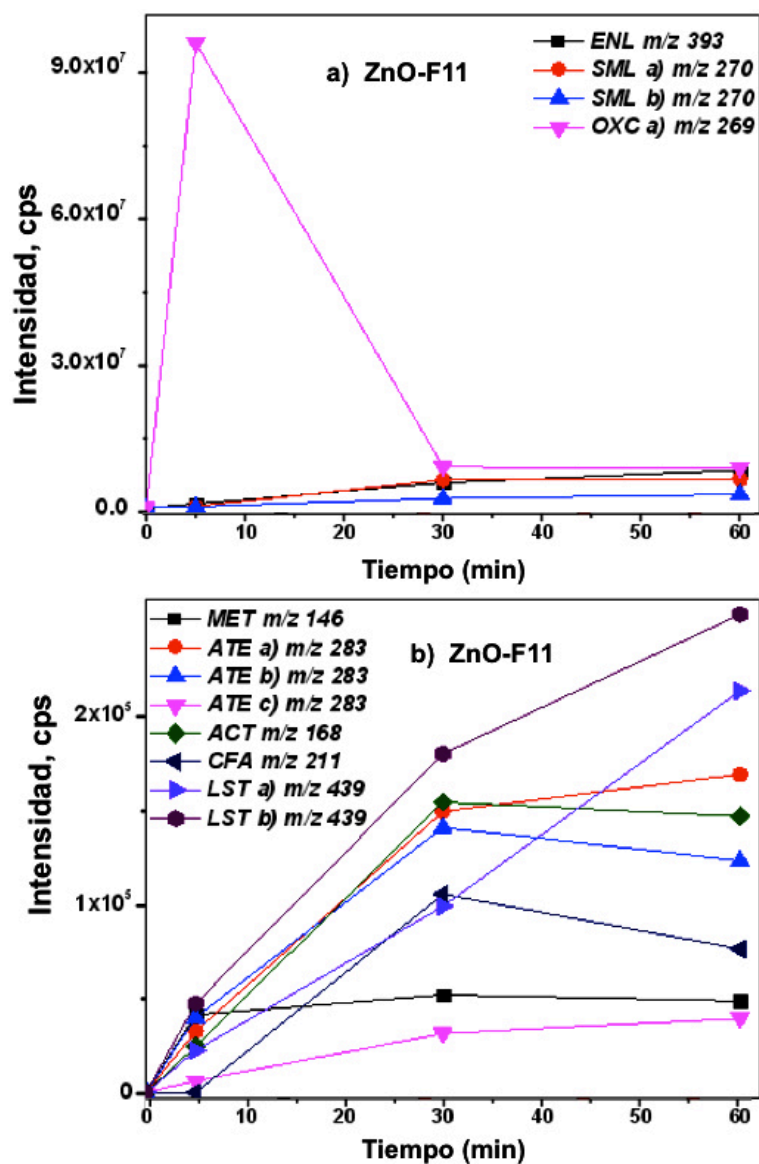
La mayoría de los productos hidroxilados detectados en este estudio han sido también identificados durante la degradación de los fármacos ATE, ACT, CFA, SML, LST y OXC en investigaciones donde implementaron diferentes procesos avanzados de oxidación [114,118,120,123,129,131]. La evaluación de

su impacto toxicológico en organismos vivos no es factible ni práctico, debido a la falta de los estándares de cada intermediario. Además, es complicado evaluar el efecto tóxico sinérgico, antagonista o potencial de las mezclas de estos intermediarios con otros compuestos durante el proceso fotocatalítico [133]. Sin embargo, se han realizado esfuerzos por determinar su impacto ambiental a través de pruebas de toxicidad aguda [137].

Particularmente, Wang *et al.*, (2018), recopilaron datos sobre la evaluación toxicológica de los productos de transformación hidroxilados durante la degradación de 5 fármacos (venlafaxina, tramadol, gabapentina, sulfametoxazol e ibuprofeno) implementando los procesos UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de fotocatálisis heterogénea (UV). Los resultados demostraron el aumento de la toxicidad aguda entre los 10 y 30 min de reacción, tiempo en el cuál estos compuestos se acumulan y presentan altas concentraciones durante el proceso de degradación. Posteriormente, el grado de toxicidad se reduce cuando el proceso de degradación es prolongado [133], permitiendo la degradación completa de los intermediarios hidroxilados. Con base en este comportamiento, podría realizarse una analogía con los intermediarios de reacción hidroxilados detectados en este estudio. En la Figura **6.24 y 6.25** se muestran las gráficas de formación de los intermediarios hidroxilados detectados en este estudio con los catalizadores ZnO y ZnO-F11, respectivamente.



**Figura 6.24** Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica en 8 de los 10 fármacos evaluados; a) y b).

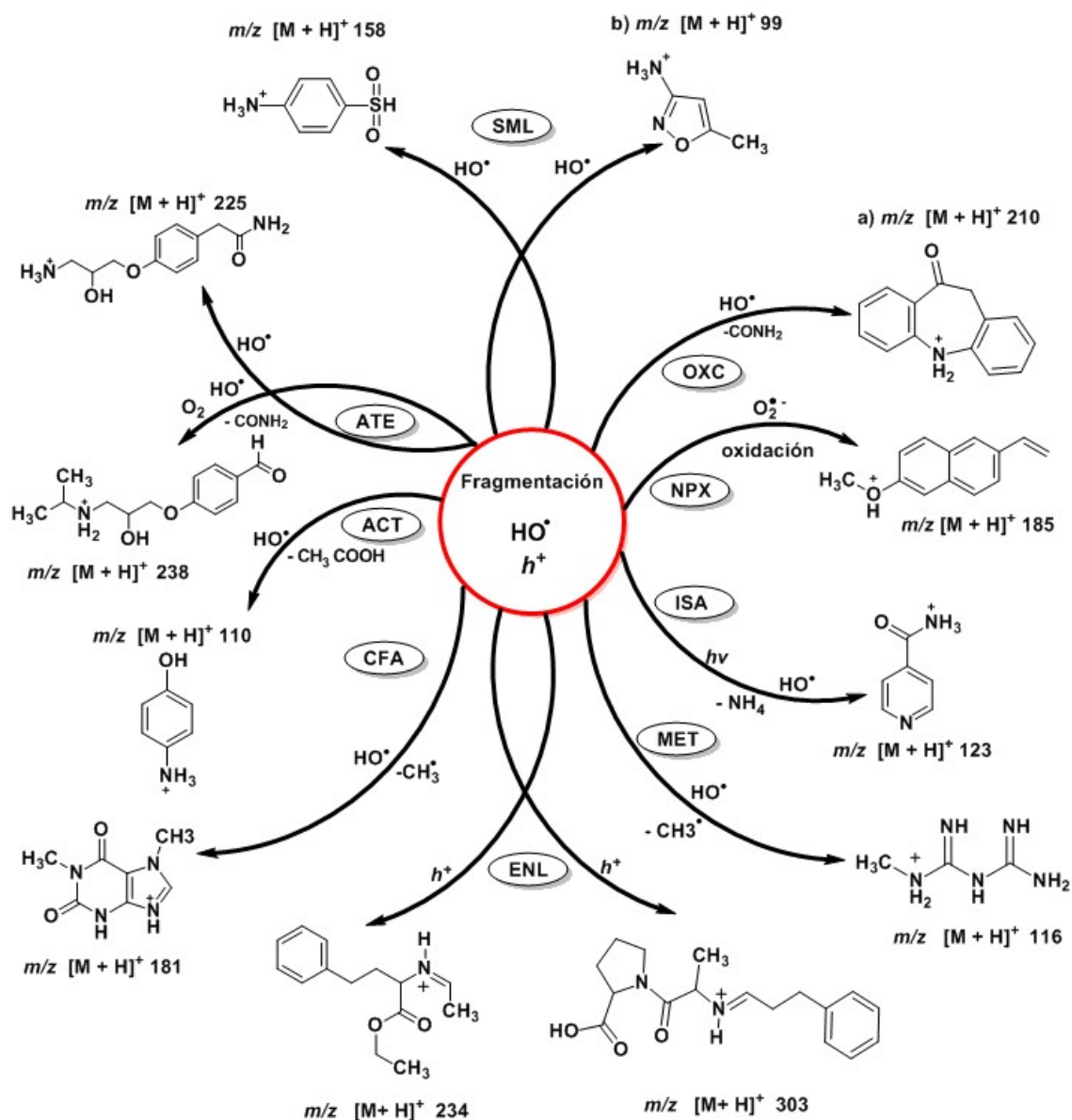


**Figura 6.25** Intermediarios hidroxilados detectados durante la degradación fotocatalítica en 8 de los 10 fármacos evaluados: a) ZnO-F11 y b) ZnO-F11.

Como se observa en las **Figuras 6.24 y 6.25**, las concentraciones de todos los productos hidroxilados son similares con ambos catalizadores. Particularmente, en los intermediarios hidroxilados de alta concentración (**Figura 6.24a y 6.25a**), únicamente el producto hidroxilado de la OXC ( $m/z$  269)

presenta una disminución significativa a los 60 min de reacción con ambos catalizadores, lo que podría suponer un empobrecimiento en la toxicidad de la disolución. En contraste, el seguimiento de la formación de los intermediarios de baja concentración (**Figura 6.24b y 6.25b**), muestran un incremento en su concentración durante los 60 min de reacción, lo que podría ser asociado directamente con un aumento en la toxicidad de la disolución. Por lo tanto, durante la degradación fotocatalítica de fármacos es imprescindible no sólo la degradación del contaminante precursor, sino también la degradación total de todos los intermediarios de reacción generados durante el proceso, permitiendo obtener la mayor calidad en los efluentes de agua residual, libres de cualquier efecto nocivo para los organismos vivos. Por lo tanto, la determinación de COT para evaluar el grado de mineralización de los compuestos y la evaluación de la toxicidad del efluente (Microtox) son imprescindibles durante la evaluación de la degradación fotocatalítica de contaminantes emergentes.

Por otro lado, el segundo cambio estructural más reportado durante la degradación fotocatalítica de contaminantes orgánicos es la fragmentación molecular de los compuestos precursores [136]. A lo largo de la degradación fotocatalítica en este estudio se detectaron intermediarios de reacción asociados a la fragmentación molecular en 9 de los 10 fármacos evaluados (excepto LST). En la **Figura 6.26** se muestra un resumen de los intermediarios asociados al proceso fragmentación molecular de los fármacos.



**Figura 6.26** Intermediarios detectados durante la fragmentación molecular en 9 de los 10 fármacos evaluados durante el proceso fotocatalítico con ZnO-F11.

Los compuestos asociados a la fragmentación molecular en este estudio han sido también identificados durante la degradación de los fármacos ENL, MET, ISA, ATE, ACT, CFA, SML, NPX y OXC en investigaciones donde implementaron diferentes procesos avanzados de oxidación [110-112,114-

117,119,125,127,131]. Particularmente, Quaresma *et al.*, (2018), realizaron la degradación del ATE ( $10 \text{ mg L}^{-1}$ ) a través de los procesos de ozonización ( $8 \text{ mg L}^{-1}$  de  $\text{O}_3$ ) y fotocátalisis heterogénea ( $120 \text{ mg L}^{-1}$  de  $\text{TiO}_2$ ). Durante la detección de los intermediarios de reacción se identificaron los compuestos  $m/z$  225 y  $m/z$  238 durante la ozonización ( $\text{O}_3$ ) y fotocátalisis heterogénea, respectivamente. Las pruebas de toxicidad aguda a través de ensayos de viabilidad celular (MTT), demostraron que las disoluciones que contenían la mezcla de intermediarios formados durante los procesos de degradación no afectaron la viabilidad de las células expuestas, indicando que la disolución no presenta ningún efecto tóxico [114].

Otro reporte fue presentado por Cai Q. & Hu J. (2017), donde realizaron la identificación de los intermediarios de reacción durante la degradación fotocatalítica de SML a una concentración inicial de  $50 \text{ mg L}^{-1}$  y  $0.1 \text{ g L}^{-1}$  de masa de  $\text{TiO}_2$  Degussa P25 y radiación UV. Durante la reacción 6 compuestos fueron detectados, los cuales coinciden con los detectados en este estudio ( $m/z$  99, 270, 288, 196), su formación fue atribuida a procesos de hidroxilación y fragmentación. Las pruebas de toxicidad aguda (30 min) y crónica (24 h) fueron realizadas a través del sistema Microtox (*Vibro Fischeri*). En la toxicidad aguda las bacterias no sufrieron ningún efecto tóxico a concentraciones iniciales de  $1 \text{ mg L}^{-1}$  de SML. Respecto a la toxicidad crónica, un efecto de inhibición de luminiscencia entre 13-20% fue demostrado al final de la degradación fotocatalítica (después de 70 min de reacción la concentración residual de SML fue de  $180 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Para confirmar si la toxicidad crónica fue consecuencia de

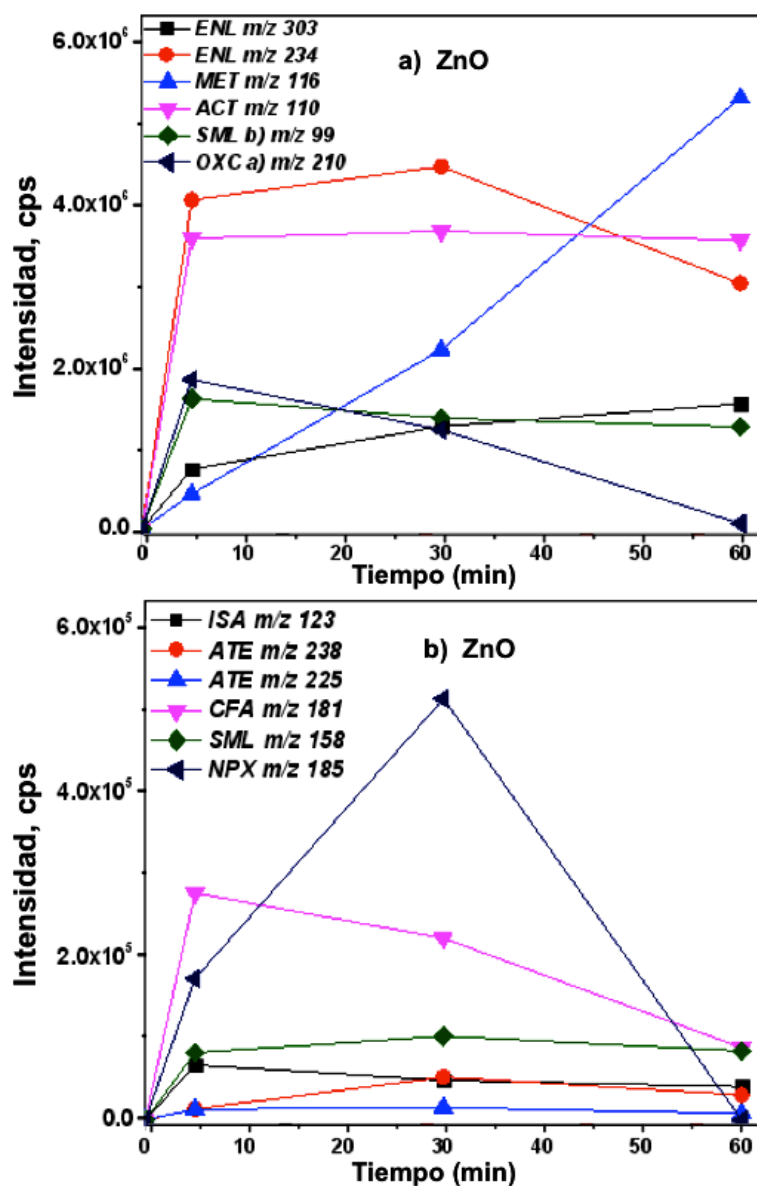


los intermediarios de reacción, se realizó una prueba a una concentración inicial de SML de  $180 \mu\text{g L}^{-1}$ , confirmando ningún efecto tóxico, lo que ratifica que la toxicidad crónica se atribuye directamente a la presencia de los diferentes intermediarios generados como parte de la degradación fotocatalítica del SML [68].

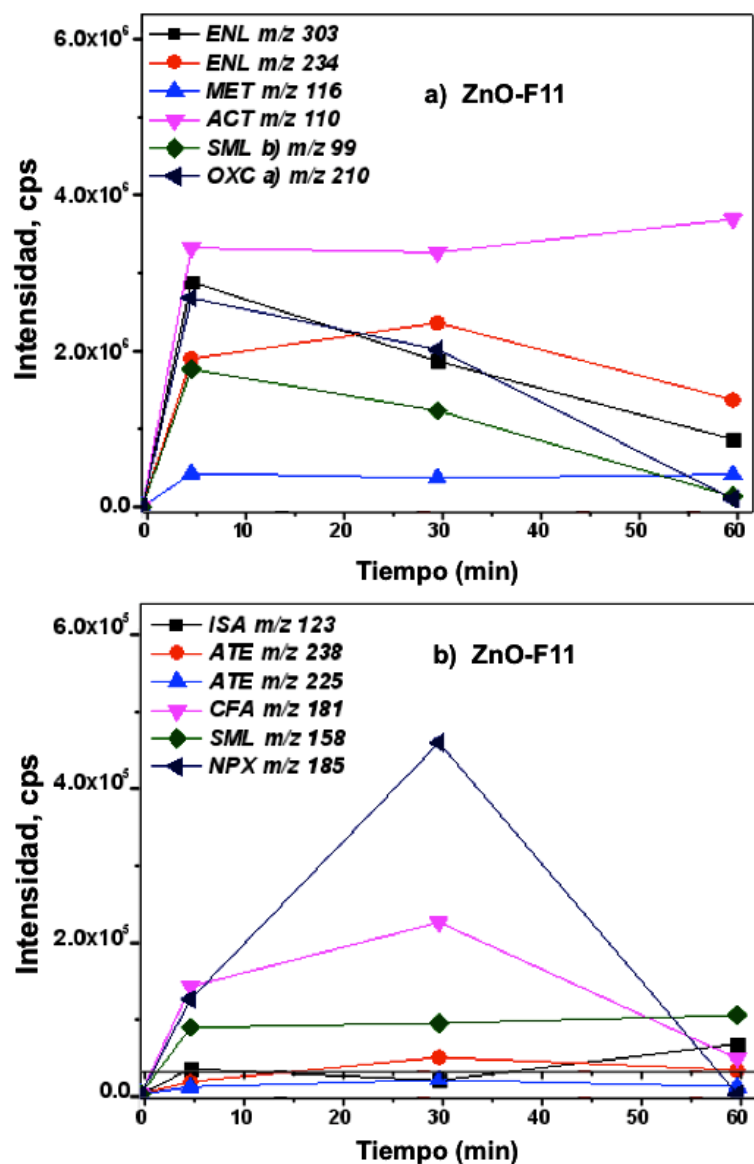
Por otro lado, Fan *et al.*, (2020) y Fu *et al.*, (2019) detectaron el intermediario  $m/z$  185 durante la degradación fotocatalítica del NPX, asociando su formación al proceso de descarboxilación [127,128]. Particularmente, Jallouli *et al.*, (2016) realizaron la degradación fotocatalítica solar del NPX a una concentración inicial de  $2.6 \times 10^{-4} \text{ M}$  y  $0.4 \text{ g L}^{-1}$  de masa de  $\text{TiO}_2$ . Los principales intermediarios detectados fueron  $m/z$  185 y 201, coincidiendo con los identificados en este estudio. Las pruebas de la toxicidad aguda en lombrices de tierra (*E. andrei*), demostraron un efecto tóxico asociado con los intermediarios generados en los primeros 15 min de la reacción. A tiempos mayores de reacción no se detectó ningún efecto nocivo [138].

Particularmente, los 3 intermediarios detectados del NPX en el presente estudio ( $m/z$  185, 2011 y 217) alcanzaron su máxima abundancia a los 30 min de reacción, sugiriendo un mayor efecto tóxico en este punto. Posteriormente, a los 60 min fueron degradados totalmente. El NPX fue el único fármaco en el cual se degradaron totalmente 3 productos de transformación detectados con ambos catalizadores. En las **Figura 6.27 y 6.28** se muestran las gráficas de

formación de todos los intermediarios de reacción detectados como parte del proceso de fragmentación molecular con ambos catalizadores.



**Figura 6.27** Intermediarios formados por fragmentación molecular durante la degradación fotocatalítica en 9 de los 10 fármacos evaluados : a) y b).

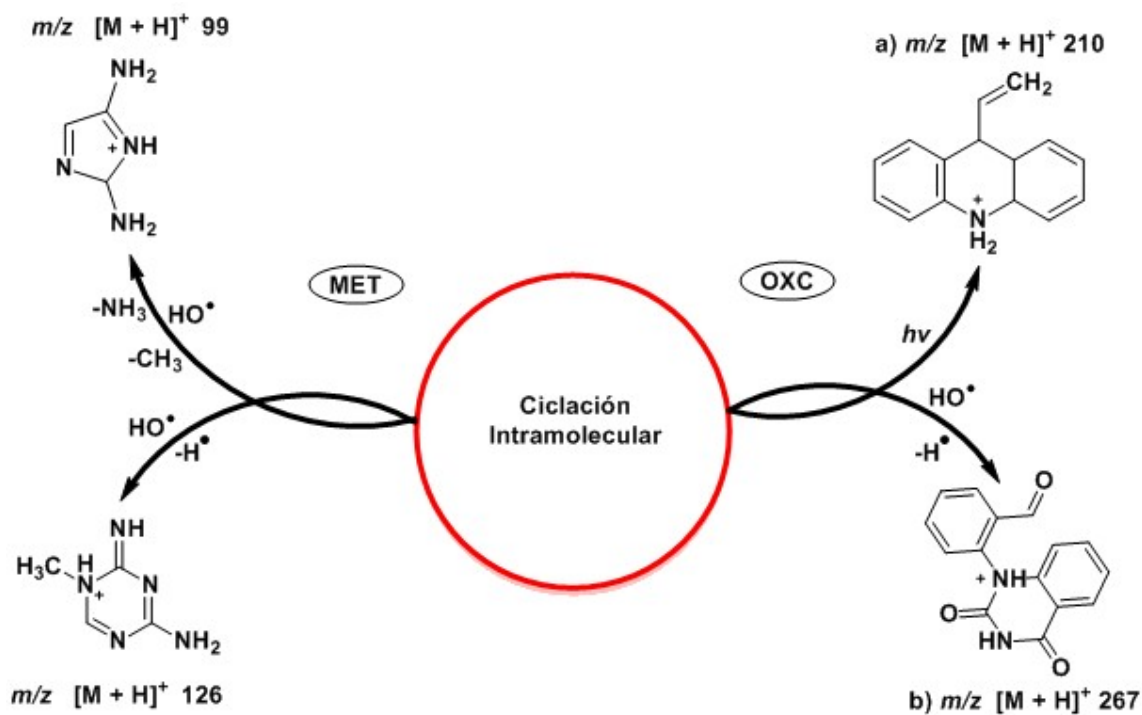


**Figura 6.28** Intermediarios formados por fragmentación molecular durante la degradación fotocatalítica en 9 de los 10 fármacos evaluados: a) y b).

Como se observa en las **Figuras 6.27 y 6.28**, las abundancias de los intermediarios son similares con ambos catalizadores. A diferencia de los productos hidroxilados, los compuestos formados por fragmentación si presentan un cierto grado de descomposición durante la reacción. Específicamente, los intermediarios de la OXC ( $m/z$  210), NPX ( $m/z$  185), ATE

( $m/z$  225) y CFA ( $m/z$  181) fueron degradados entre 90-100%. Este comportamiento podría ser atribuido a que las estructuras moleculares de los fragmentos formados son de menor tamaño que los compuestos precursores, lo que podría favorecer su interacción con la superficie de los catalizadores y las especies fotogeneradas ( $\text{HO}^\bullet$  y  $h^+$ ).

Finalmente, un tercer proceso de transformación fue propuesto con base a la detección de los intermediarios de reacción de la MET y OXC. Éstos intermediarios de reacción fueron formados a través de reacciones intramoleculares, siendo constituidos principalmente por grupos heterocíclicos nitrogenados (**Figura 6.29**).

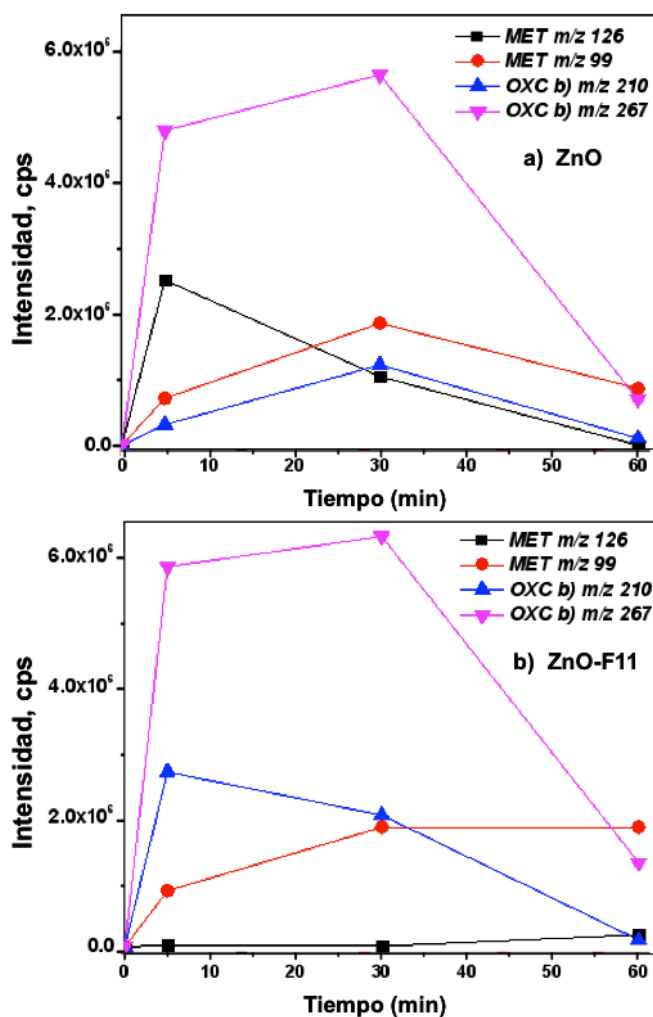


**Figura 6.29** Intermediarios formados durante reacciones intramoleculares de los fármacos MET y OXC durante el proceso fotocatalítico con ZnO y ZnO-F11.

Estos intermediarios han sido reportados durante la degradación de la MET y OXC mediante la implementación del proceso fotocatalítico y de ozonización ( $O_3$ ) [105,139]. Quintao *et al.*, (2016), realizaron la degradación de MET a través de los procesos de ozonización ( $8 \text{ mg L}^{-1}$  de concentración de  $O_3$ ), y fotocatálisis heterogénea (masa de  $TiO_2$  de  $120 \text{ mg L}^{-1}$ ), a concentración inicial de  $10 \text{ mg L}^{-1}$ . Los intermediarios identificados fueron similares con ambos procesos, 3 de ellos fueron similares a los detectados en este estudio ( $m/z$  126, 116 y 88). En ambos procesos el seguimiento de formación de los intermediarios de reacción fue semejante, alcanzando un máximo y posteriormente permanecen constantes. Lo anterior, coincide con los intermediarios de formación de la MET identificados en este estudio con ambos catalizadores, a excepción del producto  $m/z$  126 el cual fue degradado totalmente con el material ZnO. Por otro lado, pruebas de toxicidad realizadas a través de ensayos de viabilidad celular (MTT) demostraron que la viabilidad de las células expuestas a las muestras de los procesos de fotocatálisis y ozonización fue la misma que las pruebas control, demostrando una nula generación de productos tóxicos durante ambos procesos [105].

Por otro lado, Wang *et al.*, (2018) realizaron la degradación de la OXC mediante el proceso de ozonización ( $O_3$ ) a concentración inicial de  $4 \text{ } \mu\text{m L}^{-1}$  de OXC. Durante la degradación, 10 subproductos fueron detectados, incluyendo los isómeros  $m/z$  267 detectados en este estudio. Nuevamente, los intermediarios de reacción coinciden con los reportados durante la degradación de la OXC con los materiales ZnO y ZnO-F11. Adicionalmente, pruebas de toxicidad fueron realizadas durante el proceso mediante pruebas de la inhibición

en la bioluminiscencia de la bacteria *Vibrio fischeri* (Microtox). Al inicio, la OXC presentó 32% de inhibición de la luminiscencia, mientras que al tiempo de reacción donde 76% de la OXC fue degradada, el porcentaje de inhibición aumentó hasta 76%. Al final de la reacción, la OXC fue degradada 80% y el porcentaje de inhibición fue del 38%, lo que sugiere que la mezcla de intermediarios presenta un efecto tóxico [139]. En la **Figura 6.30** se muestran las gráficas de formación de los 4 intermediarios detectados como parte del proceso de ciclación intramolecular con ambos catalizadores.

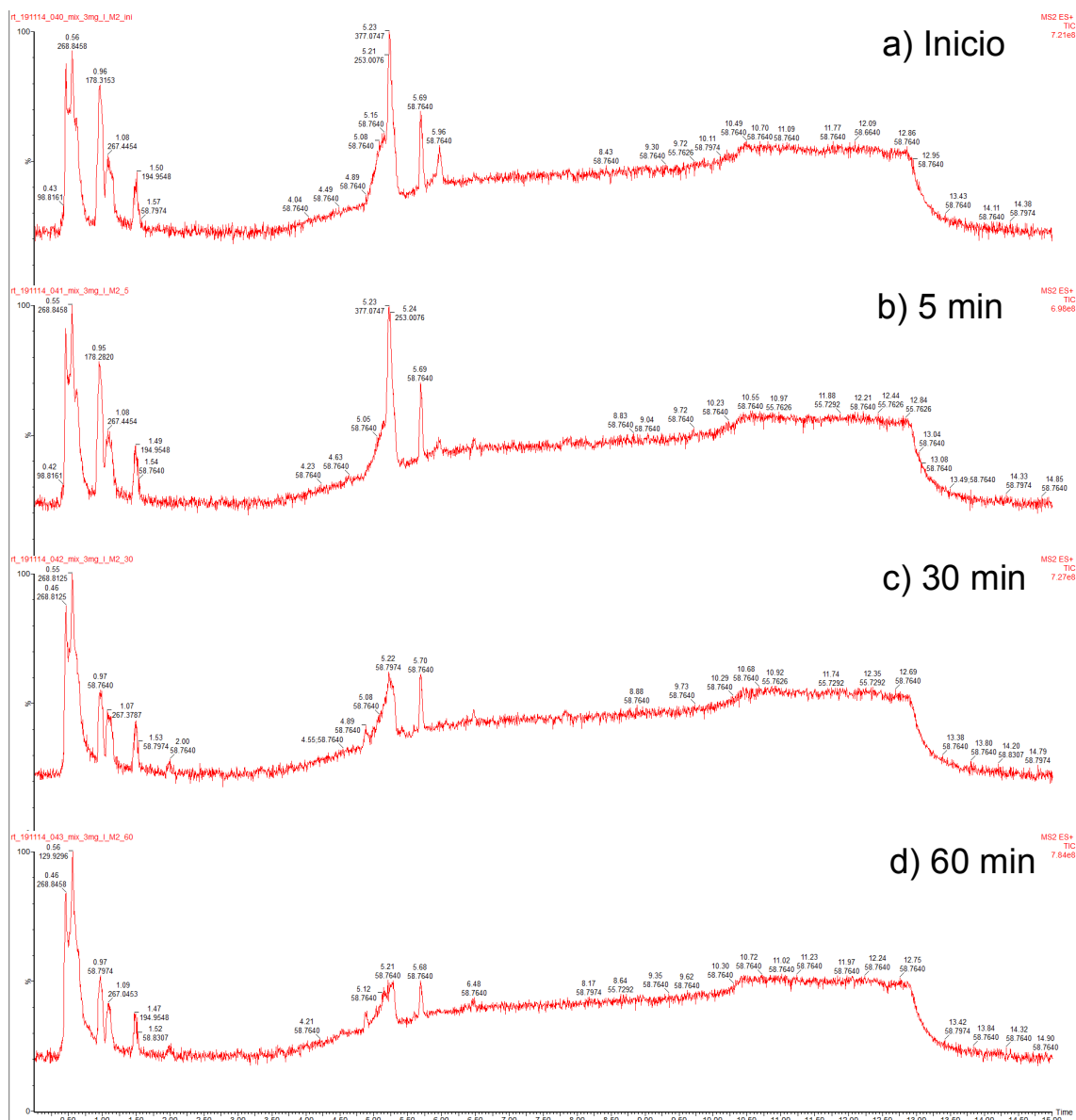


**Figura 6.30** Intermediarios formados por ciclaciones intramoleculares durante la degradación fotocatalítica de la MET y OXC: a) ZnO, b) ZnO-F11.

Nuevamente, los intermediarios de reacción asociados con reacciones intramoleculares experimentan un cierto grado de descomposición durante la reacción. Con el catalizador ZnO los 4 intermediarios son degradados entre 90-100%, mientras que con el material ZnO-F11 fueron degradados entre 80-100% los compuestos de la OXC, mientras que los de la MET no fueron degradados.

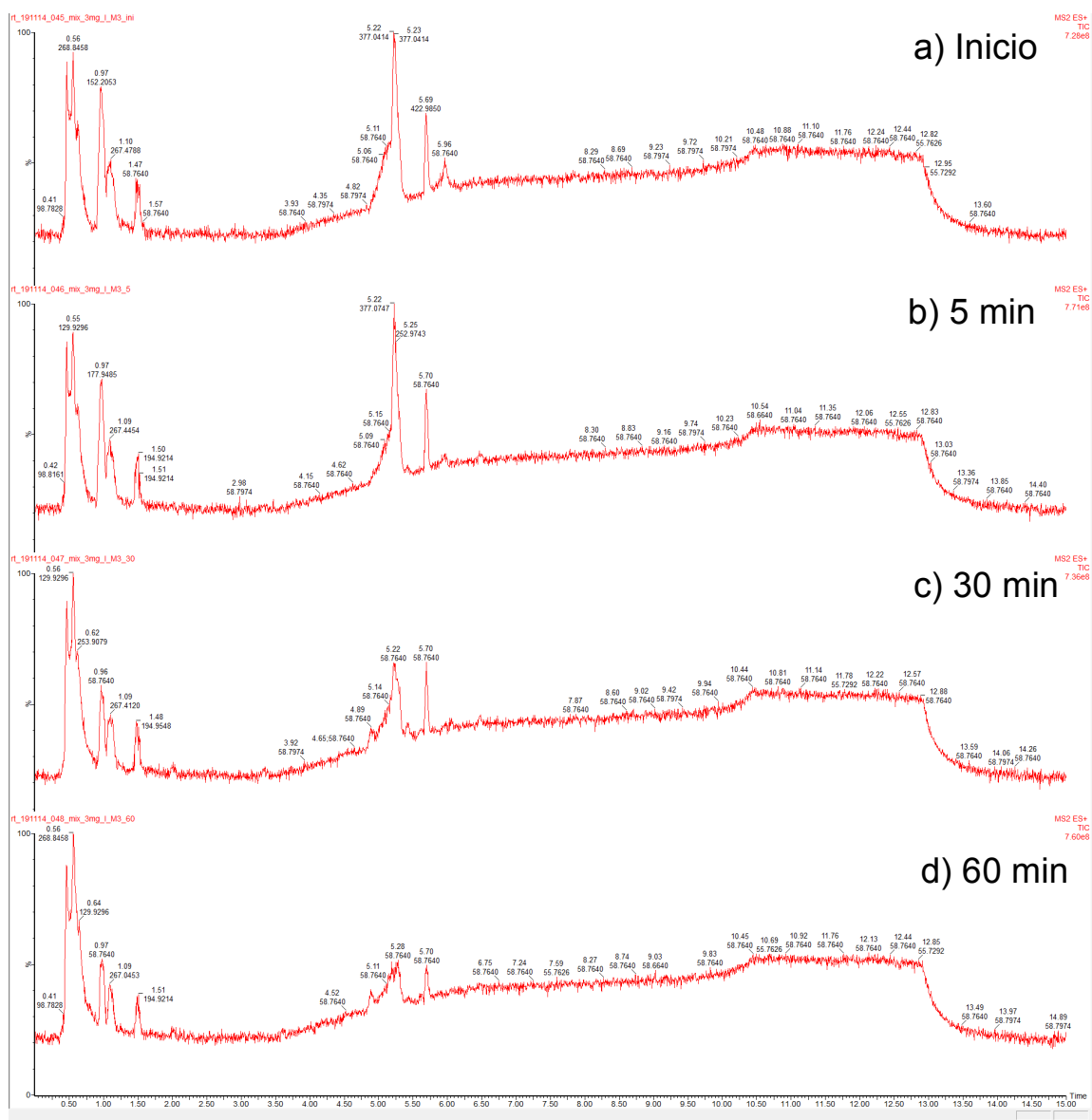
#### **6.12 Productos de transformación durante la mezcla de fármacos**

Identificados los principales intermediarios para cada compuesto cuando se degradaron individualmente, se realizó su detección durante la degradación de la mezcla de los fármacos a  $3 \text{ mg L}^{-1}$  de concentración de cada compuesto. En las **Figuras 6.31 y 6.32** se muestran los cromatogramas del análisis durante la degradación de la mezcla con ambos catalizadores.



**Figura 6.31** Análisis cromatográfico utilizando el sistema LC-MS/MS durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO.





**Figura 6.30** Análisis cromatográfico utilizando el sistema LC-MS/MS durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO-F11.

En **Tabla 6.4** se muestra un resumen de los porcentajes de degradación de los 10 fármacos durante su degradación en mezcla con ambos catalizadores. Los espectros de masas a 0, 5, 30 y 60 min de reacción para cada compuesto se muestran en el **Anexo F**.

**Tabla 6.4** Porcentajes de degradación durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos con ZnO y ZnO-F11 a 60 min de reacción.

Compuesto	ZnO (%)	ZnO-F11 (%)
ENL	20	20
MET	10	10
ISA	10	10
ATE	10	10
ACT	20	20
CFA	10	10
SML	100	100
NPX	100	100
LST	45	100
OXC	90	95

Nuevamente, el SML y NPX fueron fármacos degradados al 100% con ambos catalizadores. El LST fue degradado al 100% solamente con el catalizador modificado ZnO-F11, mientras que con el ZnO la degradación de 45%. Por lo tanto, los productos de transformación asociados a estos 3 fármacos podrían ser los primeros en degradarse totalmente y lograr su mineralización completa durante la degradación. En este estudio, la evaluación de la actividad fotocatalítica de ambos catalizadores, demostró que el material ZnO-F11 degrada de manera más eficiente las moléculas precursoras de los fármacos cuando estas se encuentran en mezcla. Por otro lado, en la **Tabla 6.5** se muestra un resumen de los intermediarios de reacción detectados durante la degradación de los 10 fármacos en mezcla con ambos catalizadores.

**Tabla 6.5** Principales intermediarios de reacción detectados durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos.

Producto (m/z)	ZnO			ZnO-F11		
	Detección (tiempo, min)			Detección (tiempo, min)		
	5	30	60	5	30	60
<b>Enalapril</b> <b>m/z 377.2071</b>						
<b>a) 393.2020</b> (1-etoxi-4-(4-hidroxifenil)-1-oxobutan-2-il) alanil prolina	✓	✓	✓	X	✓	✓
<b>b) 234.1489</b> (Z)-2-(etilidenoamino)-4-fenilbutanoato de etilo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>c) 250.1438</b> (Z)-2-(etilideno amino)-4-(4-hidroxifenil) butanoato de etilo	X	✓	✓	X	✓	✓
<b>d) 303.1703</b> (E)-(2-((3-fenilpropilideno)amino) propanoil) prolina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Metformina</b> <b>130.1745</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 116.1475</b> 1-metilbiguanida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>b) 146.1036</b> 5-hidroxi metformin	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>c) 126.0774</b> 4-amino-2-imino-5-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 99.0665</b> 2H-imidazol-2,5-diamina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>e) 88.0869</b> 1,1-dimetilguanidina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Isoniazida</b> <b>138.0662</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 123.1345</b> isonicotinamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>b) 139.0502</b> 3-hidroxi isonicotinamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>c) 124.0393</b> ácido isonicotínico	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 110.0600</b> 4-piridina metanol	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Atenolol</b> <b>267.1703</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 283</b> (isómeros hidroxilados)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>b) 238.1438</b> 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino) propoxi) benzaldehído	X	X	X	X	X	X
<b>c) 225</b> 2-(4-(3-amino-2-hidroxipropoxi)fenil) acetamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 134.1176</b> 3-(isopropilamino)propano-1,2-diol	✓	✓	X	✓	✓	✓

<b>e) 152.0706</b> 2-(4-hidroxifenil) acetamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Acetaminofén</b> <b>152.0706</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 168.0655</b> <i>N</i> -(3,4-dihidroxifenil) acetamida	✓	✓	✓	X	✓	✓
<b>b) 110.0600</b> 4-aminofenol	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Cafeína</b> <b>195.0877</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>b) 226.0702</b> 9-hidroxi-1,3,7-trimetil-7,9-dihidro-1 <i>H</i> - purina-2,6,8 (3 <i>H</i> )-triona	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>a) 211.0837</b> ácido 1,3,7-trimetilúrico	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 197.0669</b> 8-hidroxi-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> - purina-2,6-diona	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>c) 181.0720</b> 1,3-dimetilxantina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Sulfametoxazol</b> <b>254.0594</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 288.0649</b> 4-amino- <i>N</i> -(4,5-dihidroxi-5-metil-4,5-di- hidroisoxazol-3-il)benceno sulfonamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>b) 270</b> (isómeros hidroxilados)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>c) 246.0543</b> ( <i>E</i> )- <i>N</i> -((4-aminofenil)sulfonil)- <i>N'</i> ,2-dihi- droxi acetimidamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 217.0521</b> 4-amino- <i>N</i> -((hidroxiamino)metil) bence- nosulfonamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>e) 197.0379</b> 4-amino- <i>N</i> -vinilideno benceno sulfonamida	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>f) 158.0270</b> 4-hidrosulfonilanilina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>g) 110.0600</b> 2-aminofenol	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>h) 99.0553</b> 3-amina-5-metilisoxazol	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Naproxeno</b> <b>231.1016</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>c) 217.0870</b> 7-(1-hidroxietil)-3-metoxinaftaleno-2-ol	✓	X	X	✓	X	X
<b>b) 201.0910</b> 1-(6-metoxinaftaleno-2-il)etanona	✓	X	X	✓	X	X
<b>a) 185.0978</b> 2-metoxi-6-vinilnaftaleno	✓	✓	X	✓	✓	X
<b>Losartán</b> <b>423.1695</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 439</b> (isómeros hidroxilados)	✓	✓	X	✓	✓	✓

<b>b) 437</b> (2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4il)2-butil-4cloro-5(hidroximetil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il) metanona	✓	✓	X	✓	✓	✓
<b>c) 421.1538</b> 1-((2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-4-cloro-1 <i>H</i> -imidazol-5-carbaldehído	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>d) 389.2084</b> (1-((2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) -2-butil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) metanol	✓	✓	✓	X	✓	✓
<b>e) 335.1979</b> <i>N</i> -((2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentanimidamida	✓	X	X	✓	✓	X
<b>f) 336.1819</b> <i>N</i> -((2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) pentamina	✓	X	X	✓	✓	X
<b>g) 252.1244</b> (2'-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) metanamina	✓	✓	✓	X	✓	✓
<b>Oxcarbazepina 253.0972</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>60</b>
<b>a) 269.0921</b> (isómeros)	✓	X	X	✓	✓	X
<b>b) 267.0764</b> (isómeros)	✓	X	X	✓	✓	X
<b>c) 240.0655</b> (isómeros)	✓	✓	✓	✓	✓	X
<b>c) 224.0706</b> 5 <i>H</i> -dibenzo [ <i>b</i> , <i>f</i> ] azepina-10,11-diona	✓	✓	X	✓	✓	X
<b>d) 210.0913</b> (isómeros)	✓	✓	X	✓	✓	X

\* Productos detectados en ionización negativa, ✓ = detectado, X = no detectado.

En general, los más de 60 intermediarios de reacción detectados en la degradación de los fármacos individuales, fueron detectados durante la degradación de la mezcla de fármacos. A lo largo de la degradación fotocatalítica de la mezcla de fármacos, los intermediarios de reacción que fueron degradados con mayor rapidez fueron los generados por el NPX, LST, OXC y SML con ambos catalizadores, destacando la degradación completa del LST con el catalizador ZnO-F11.

## Capítulo 7

### Conclusiones

- El método de síntesis sol-gel permitió la incorporación de fluoruro en la estructura cristalina del óxido de zinc obteniendo un máximo de incorporación del 11% en el catalizador ZnO-F.
- La caracterización de los catalizadores por DRX confirmó la formación del ZnO en su fase cristalina wurtzita. La incorporación del fluoruro en ésta, suprime sus planos cristalinos, dando lugar a un tamaño de cristalino menor respecto al material ZnO sin modificar. Además, la morfología del material modificado es de forma uniforme y aglomerada, mientras en el ZnO es constituida por aglomerados de gran tamaño.
- Adicionalmente, la incorporación del fluoruro tiende a disminuir ligeramente el valor de la  $E_g$  a energías correspondientes a la región visible respecto al material ZnO sin modificar.
- En relación a las características de las muestras de agua residual recolectadas, la biodegradabilidad del efluente del hospital depende de la época del año.
- En el EH se determinaron fármacos pertenecientes a distintos grupos terapéuticos (antibióticos, analgésicos, antiepilépticos, antifúngicos, anti-inflamatorios, antiepilépticos,  $\beta$ -bloqueadores, antihistamínicos y antihipertensivos).

- En las muestras recolectadas durante el periodo de mayo 2017, 8 fármacos (acetaminofén, atenolol, cafeína, enalapril, losartán, oxcarbazepina, sulfametoxazol y naproxeno) fueron cuantificados en un rango de concentración de 0.37 a 9.65  $\mu\text{g L}^{-1}$ .
- En muestras las recolectadas en el periodo de marzo 2018, los fármacos loratadina, omeprazol, ibuprofeno y los 8 fármacos anteriores fueron cuantificados en un rango de concentración de 0.16 a 51.22  $\mu\text{g L}^{-1}$ .
- La degradación fotocatalítica individual de los fármacos con los 2 catalizadores, indica un comportamiento similar en la degradación y mineralización para la mayoría de los fármacos. Sin embargo, la MET fue mineralizada mayormente (50%) con el catalizador ZnO-F11 que con el ZnO (3%). Caso contrario, la OXC fue mineralizada en mayor proporción (70%) con el catalizador ZnO que con el ZnO-F11 (30%), esto debido a las interacciones electrostáticas entre los fármacos y el catalizador.
- El monitoreo de la degradación fotocatalítica de los 10 fármacos a través del sistema LC-MS/MS permitió la detección de más de 60 intermediarios de reacción. Con base en estos compuestos generados, se proponen 4 rutas de degradación (hidroxilación, fragmentación, ciclación intramolecular y subsecuente oxidación de los productos generados a partir de los 3 primeros procesos) como aquellos que predominan durante la formación y posterior degradación de los intermediarios identificados.
- La detección y generación de los intermediarios de reacción de los 10 fármacos fue semejante con ambos catalizadores, la similitud en la

generación de intermediarios hace suponer que en la mayoría de los casos, las interacciones entre la superficie de los catalizadores y las especies fotogeneradas ( $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{O}_2^{\bullet-}$  y  $h^+$ ) con el fármaco precursor y los intermediarios de reacción son similares.

- El proceso de hidroxilación mediante el ataque del radical  $\text{HO}^\bullet$ , es una ruta de degradación primaria para los compuestos farmacéuticos (solamente para ISA y NPX no se detectaron precursores hidroxilados). Durante el análisis, más de 15 intermediarios de reacción fueron asociados a este proceso, su principal característica, es la adición de un grupo hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ) en las moléculas de los fármacos.
- La fragmentación molecular induce la generación de más de 14 intermediarios de reacción, siendo productos primarios durante la degradación de los 10 fármacos (excepto para el NPX). El proceso es inducido por el radical  $\text{HO}^\bullet$  y el  $h^+$  en los diferentes heteroátomos y grupos sustituyentes ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{HO}^-$  y  $-\text{CONH}_2$ ) de las moléculas de los fármacos.
- El proceso de ciclación intramolecular fue característico en 2 fármacos en particular: MET y OXC. En la MET se detectaron 2 compuestos heterocíclicos nitrogenados, mientras que en la OXC se identificaron 2 compuestos; uno derivado de la fenantridina y otro compuesto heterocíclico nitrogenado.
- Los intermediarios de reacción hidroxilados fueron los más recalcitrantes a los 60 min de reacción con ambos catalizadores. Caso contrario se



presentó con los otros subproductos. Los intermediarios asociados a la fragmentación de los fármacos OXC, NPX, ATE y CFA fueron degradados entre 90-100%. Por otro lado, los asociados con el proceso de ciclación intramolecular, específicamente los de la MET y OXC fueron degradados entre 90-100% con el catalizador ZnO, mientras que con el material ZnO-F11 solamente fueron degradados entre 80-100% los de la OXC.

- Durante el proceso de degradación de la mezcla de fármacos con los catalizadores ZnO y ZnO-F11, los principales intermediarios de reacción identificados durante la degradación individual de los fármacos también fueron detectados durante la degradación fotocatalítica de la mezcla de los 10 fármacos.
- La fotocatálisis heterogénea usando los catalizadores ZnO y ZnO modificado con fluoruro (11%) permite la degradación y mineralización, individualmente o en mezcla, de fármacos detectados en agua residual hospitalaria y pertenecientes a diferentes grupos terapéuticos. Sin embargo, el seguimiento de la reacción, monitoreando los intermediarios de reacción generados es de gran relevancia, debido a que el cambio estructural que experimentan los fármacos durante la reacción fotocatalítica genera estructuras químicas más recalcitrantes y de toxicidad más elevada que las moléculas originales.

## **Trabajo a Futuro**

- Realizar las reacciones de degradación de los fármacos en mezcla e individualmente a las concentraciones que estos fueron detectados en el agua residual hospitalaria, tanto en agua preparada en el laboratorio como en la del efluente hospitalario.
- Evaluar el proceso fotocatalítico en el agua residual hospitalaria, (seguimiento por HPLC-DAD y el abatimiento del COT), variando la masa de catalizador.
- Realizar el monitoreo de los 60 intermediarios de reacción previamente identificados durante la degradación fotocatalítica de los 10 fármacos, pero, tomando como matriz acuosa el agua residual hospitalaria.

## Referencias

- [1] Bean T. G., Rattner B. A., Lazarus R. S., Day D. D., Burket S. R., Brooks B. W., & Bowerman W. W., (2018), "Pharmaceuticals in water, fish and osprey nestlings in Delaware River and Bay", *Environmental Pollution* 232, p. 533-545.
- [2] Biel-Maeso M., Baena-Nogueras R. M., Corada-Fernández C., & Lara-Martín P. A., (2018), "Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain)", *Science of the Total Environment* 612, p. 649-659.
- [3] Zhang Y., Wang B., Cagnetta G., Duan L., Yang J., Deng S., & Yu, G., (2018), "Typical pharmaceuticals in major WWTPs in Beijing, China: occurrence, load pattern and calculation reliability", *Water research*, 140, 291-300.
- [4] Ollis D. F., Pelizzetti E., Serpone, N., (1991), "Photocatalyzed destruction of water contaminants", *Environmental Science & Technology* 25, p. 1522-1529.
- [5] Environmental Monitoring, Support Laboratory (Cincinnati, & Ohio), (1982), "*Handbook for sampling and sample preservation of water and wastewater*", (Vol. 83, No. 124503), US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Monitoring and Support Laboratory.
- [6] Ort C., Lawrence M. G., Rieckermann J., & Joss A., (2010), "Sampling for pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and illicit drugs in wastewater systems: are your conclusions valid? A critical review", *Environmental science & technology* 44, p. 6024-6035.
- [7] Semarnat (1996). Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales. *Diario oficial de la Federación*.
- [8] NMX-AA, Norma Oficial Mexicana 003-1980, "Aguas residuales-Muestreo", publicada en el. *Diario Oficial de la Federación* el, 25.
- [9] Thurman E. M., (1998), "Solid-phase extraction: principles and practice", *Chemical analysis*; 147.
- [10] Omar T. F. T., Ahmad A., Aris A. Z., & Yusoff F. M., (2016), "Endocrine disrupting compounds (EDCs) in environmental matrices: Review of analytical strategies for pharmaceuticals, estrogenic hormones, and alkylphenol compounds", *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 85, p. 241-259.
- [11] Bletsou A.A., Jeon J., Hollender J., Archontaki E., Thomaidis N.S., (2015), "Targeted and non-targeted liquid chromatography mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment", *Trends in Analytical Chemistry* 66, p. 32-44.
- [12] Peake B. M., Braund R., Tong A., & Tremblay L. A., (2015), "*The Life-cycle of Pharmaceuticals in the Environment*", 1st edn. Woodhead Publishing, Cambridge.
- [13] Herrmann J. (1999) "Heterogeneous photocatalysis: fundamentals and applications to the removal of various types of aqueous pollutants", *Catalysis Today* 53, p. 115-129.
- [14] Chong M.N., Jin B., Chow C., Saint C., (2010) "Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review", *Water Research* 44, p. 2997-3027.

- [15] Mozia S., (2010) "Photocatalytic membrane reactors (PMRs) in water and wastewater treatment. A review", *Separation and Purification Technology* 73, p. 71-91.
- [16] Akpan U.G., Hamed B.H., (2009) "Parameters affecting the photocatalytic degradation of dyes using TiO<sub>2</sub>-based photocatalysts: A review", *Journal of Hazardous Materials* 170, p. 520-529.
- [17] Lee, S. Y., & Park, S. J. (2013). "TiO<sub>2</sub> photocatalyst for water treatment applications", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 19, p.1761-1769.
- [18] Irawaty W., Soetaredjo F., Ayucitra A., (2014), "Understanding the relationship between organic structure and mineralization rate of TiO<sub>2</sub> mediated photocatalysis", *Procedia Chemistry* 9, p. 131-138.
- [19] Hernández-Ramírez A., & Medina-Ramírez I., (2016), "Photocatalytic Semiconductors, Synthesis, Characterization, and Environmental applications", Springer: Switzerland.
- [20] Gaya U. I., (2013), "Heterogeneous photocatalysis using inorganic semiconductor solids", *Springer Science & Business Media*, p. 92.
- [21] Morkoc H., & Ozgur U., (2009), "General properties of ZnO, Zinc Oxide: Fundamentals, Materials and Device Technology", *John Wiley & Sons*, p. 2.
- [22] Qi K., Cheng B., Yu J., & Ho W., (2017), "Review on the improvement of the photocatalytic and antibacterial activities of ZnO", *Journal of Alloys and Compounds* 727, p. 792-820.
- [23] Samadi M., Zirak M., Naseri A., Khorashadizade E., & Moshfegh A. Z., (2016), "Recent progress on doped ZnO nanostructures for visible-light photocatalysis", *Thin Solid Films* 605, p. 2-19.
- [24] Qi K., Cheng B., Yu J., & Ho W., (2017), "Review on the improvement of the photocatalytic and antibacterial activities of ZnO", *Journal of Alloys and Compounds*.
- [25] Chen D., Jiang Z., Geng J., Zhu J., & Yang D., (2009), "A facile method to synthesize nitrogen and fluorine co-doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles by pyrolysis of (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>TiF<sub>6</sub>", *Journal of nanoparticle research* 11, p. 303-313.
- [26] Ternes T. A., (1998), "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers", *Water research* 32, p. 3245-3260.
- [27] Kummerer K., Erbe T., Gartiser S., Brinker L., (1998), "AOX—Emissions from hospitals into municipal waste water", *Chemosphere* 36, p. 2437-2445.
- [28] Perrodin Y., Christine B., Sylvie B., Alain D., Jean-Luc B. K., Cécile, C. O., ... & Elodie B. (2013), "A priori assessment of ecotoxicological risks linked to building a hospital", *Chemosphere* 90, p. 1037-1046.
- [29] Verlicchi P., Galletti A., Petrovic M., & Barceló D., (2010), "Hospital effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options", *Journal of hydrology* 389, p. 416-428.
- [30] Oliveira T. S., Murphy M., Mendola N., Wong V., Carlson D., & Waring L., (2015), "Characterization of pharmaceuticals and personal care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS", *Science of the total environment* 518, p. 459-478.
- [31] Gros M., Rodríguez-Mozaz S., & Barceló D., (2013), "Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-

- high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A* 1292, p. 173-188.
- [32] Ferrando-Climent L., Rodriguez-Mozaz S., & Barceló D., (2014), "Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment", *Environmental pollution* 193, p. 216-223.
- [33] Rodriguez-Mozaz S., Chamorro S., Marti E., Huerta B., Gros M., Sànchez-Melsió A., ... & Balcázar J. L., (2015), "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river", *Water research* 69, P. 234-242.
- [34] Mendoza A., Aceña J., Pérez S., de Alda M. L., Barceló D., Gil A., Valcárcel Y., (2015), "Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard", *Environmental research* 140, p. 225-241.
- [35] Mir-Tutusaus J. A., Parladé E., Llorca M., Villagrasa M., Barceló D., Rodriguez-Mozaz S., ... & Sarrà M., (2017), "Pharmaceuticals removal and microbial community assessment in a continuous fungal treatment of non-sterile real hospital wastewater after a coagulation-flocculation pretreatment", *Water research* 116, p. 65-75.
- [36] Santos L. H., Gros M., Rodriguez-Mozaz S., Delerue-Matos C., Pena, A., Barceló D., & Montenegro M. C. B., (2013), "Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals", *Science of the Total Environment* 461, p. 302-316.
- [37] Kosma C. I., Lambropoulou D. A., & Albanis T. A., (2010), "Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece", *Journal of hazardous materials* 179, p. 804-817.
- [38] Varela A. R., André S., Nunes O. C., & Manaia C. M., (2014), "Insights into the relationship between antimicrobial residues and bacterial populations in a hospital-urban wastewater treatment plant system", *Water research* 54, p. 327-336.
- [39] Chonova T., Keck F., Labanowski J., Montuelle B., Rimet F., & Bouchez A., (2016), "Separate treatment of hospital and urban wastewaters: a real scale comparison of effluents and their effect on microbial communities", *Science of the Total Environment* 542, p. 965-975.
- [40] Azuma T., Arima N., Tsukada A., Hirami S., Matsuoka R., Moriwake R., ... & Mino Y., (2016), "Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents", *Science of the Total Environment* 548, p. 189-197.
- [41] Kovalova L., Siegrist H., Von Gunten U., Eugster J., Hagenbuch M., Wittmer, A., ... & McArdell C. S., (2013), "Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV", *Environmental science & technology* 47, p. 7899-7908.
- [42] Daouk S., Fleury-Souverain S., & Daali, Y., (2015), "Development of an LC-MS/MS Method for the Assessment of Selected Active Pharmaceuticals and Metabolites in Wastewaters of a Swiss University Hospital", *CHIMIA International Journal for Chemistry* 69, p. 684-689.
- [43] Cruz-Morató C., Lucas D., Llorca M., Rodriguez-Mozaz S., Gorga M., Petrovic M., ... & Marco-Urrea E., (2014), "Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds", *Science of the Total Environment* 493, p. 365-376.

- [44] Chiarello M., Minetto L., Della Giustina S. V., Beal L. L., & Moura S., (2016), "Popular pharmaceutical residues in hospital wastewater: quantification and qualification of degradation products by mass spectroscopy after treatment with membrane biorreactor", *Environmental Science and Pollution Research* 23, p. 16079-16089.
- [45] Azanu D., Styryshave B., Darko G., Weisser J. J., & Abaidoo R. C., (2018), "Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana", *Science of The Total Environment* 622, p. 293-305.
- [46] Al-Qaim F. F., Abdullah M. P., Othman M. R., Mussa Z. H., Zakaria Z., Latip J., Afiq W. M., (2015), "Investigation of the Environmental Transport of Human Pharmaceuticals to Surface Water: A Case Study of Persistence of Pharmaceuticals in Effluent of Sewage Treatment Plants and Hospitals in Malaysia", *Journal of the Brazilian Chemical Society* 26, p. 1124-1135.
- [47] Li S. W., & Lin A. Y. C., (2015), "Increased acute toxicity to fish caused by pharmaceuticals in hospital effluents in a pharmaceutical mixture and after solar irradiation", *Chemosphere* 139, p.190-196.
- [48] Rozman D., Hrkal Z., Eckhardt P., Novotná E., & Boukalová Z., (2015), "Pharmaceuticals in groundwaters: a case study of the psychiatric hospital at Horní Beřkovice, Czech Republic", *Environmental Earth Sciences* 73, p. 3775-3784.
- [49] Serna-Galvis E. A., Silva-Agredo J., Botero-Coy A. M., Moncayo-Lasso A., Hernández F., & Torres-Palma R. A., (2019), "Effective elimination of fifteen relevant pharmaceuticals in hospital wastewater from Colombia by combination of a biological system with a sonochemical process", *Science of The Total Environment* 670, p. 623-632.
- [50] Botero-Coy A.M., Martínez-Pachón D., Boix C., Castillo N., Arias-Marín L.P., Manrique-Losada L., Torres-Palma R., Moncayo-Lasso & Hernández F., (2018), "An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater", *Science of The Total Environment* 642, p. 842-853.
- [51] Olvera-Néstor C. G., Morales-Avila E., Gómez-Oliván L. M., Galár-Martínez M., García-Medina S., & Neri-Cruz N., (2016), "Biomarkers of Cytotoxic, Genotoxic and Apoptotic Effects in Cyprinus carpio Exposed to Complex Mixture of Contaminants from Hospital Effluents", *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 96, p. 326-332.
- [52] Pérez-Alvarez I., Islas-Flores H., Gómez-Oliván L. M., Barceló D., De Alda M. L., Solsona S. P., ... & Galar-Martínez M., (2018), "Determination of metals and pharmaceutical compounds released in hospital wastewater from Toluca, Mexico, and evaluation of their toxic impact", *Environmental pollution* 240, p. 330-341.
- [53] Luja-Mondragón M., Gómez-Oliván L. M., SanJuan-Reyes N., Islas-Flores H., Orozco-Hernández J. M., Heredia-García G., ... & Dublán-García O., (2019), "Alterations to embryonic development and teratogenic effects induced by a hospital effluent on Cyprinus carpio oocytes", *Science of The Total Environment* 660, p. 751-764.
- [54] Petrovic M., Perez S., & Barcelo D., (2013), "Analysis, Removal, Effects and Risk of Pharmaceuticals in the Water Cycle: Occurrence and Transformation in the Environment (Vol. 62), Newnes.
- [55] Klavarioti M., Mantzavinos D., & Kassinos D., (2009), "Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes", *Environment international* 35, p. 402-417.

- [56] Elmolla E. S., & Chaudhuri M, (2010), "Degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution by the UV/ZnO photocatalytic process", *Journal of hazardous materials* 173, p. 445-449.
- [57] Miranda-García N., Maldonado M. I., Coronado J. M., & Malato S., (2010), "Degradation study of 15 emerging contaminants at low concentration by immobilized TiO<sub>2</sub> in a pilot plant", *Catalysis Today* 151, p. 107-113.
- [58] Sousa M. A., Gonçalves C., Vilar V. J., Boaventura R. A., & Alpendurada M. F., (2012), "Suspended TiO<sub>2</sub>-assisted photocatalytic degradation of emerging contaminants in a municipal WWTP effluent using a solar pilot plant with CPCs", *Chemical engineering journal* 198, p. 301-309.
- [59] Bohdziewicz J., Kudlek E., & Dudziak M. (2014), "Influence of the catalyst type (TiO<sub>2</sub> and ZnO) on the photocatalytic oxidation of pharmaceuticals in the aquatic environment" *Desalination and Water Treatment* 57, p. 1552-1563.
- [60] Choi J., Lee H., Choi Y., Kim S., Lee S., Lee S., Choi W., Lee J., (2014), "Heterogeneous photocatalytic treatment of pharmaceutical micropollutants: Effects of wastewater effluent matrix and catalyst modifications", *Applied Catalysis B: Environmental* 147, p. 8-16.
- [61] Darowna D., Grondzewska S., Morawski A. W., Sylwia M., (2014), "Removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs from primary and secondary effluents in a photocatalytic membrane reactor", *Chemical Technology and Biotechnology* 89, p.1265-1273.
- [62] Moreira Nuno F.F., Orge Carla A., Ribeiro Ana R., Faria Joaquim L., Nunes Olga C., Pereira M.R., Silva Adrián M.T., (2015), "Fast mineralization and detoxification of amoxicillin and diclofenac by photocatalytic ozonation and application to an urban wastewater", *Water Research* 87, p. 87-96.
- [63] Murgolo S., Petronella F., Ciannarella R., Comparelli R., Agostiano A., Curri, M. L., & Mascolo G., (2015), "UV and solar-based photocatalytic degradation of organic pollutants by nano-sized TiO<sub>2</sub> grown on carbon nanotubes", *Catalysis Today* 240, p. 114-124.
- [64] Eskandarian M. R., Choi H., Fazli M., & Rasoulifard M. H., (2016), "Effect of UV-LED wavelengths on direct photolytic and TiO<sub>2</sub> photocatalytic degradation of emerging contaminants in water", *Chemical Engineering Journal* 300, p. 414-422.
- [65] Simsek E. B., (2017), "Solvothetmal synthesized boron doped TiO<sub>2</sub> catalysts: photocatalytic degradation of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals under visible light irradiation", *Applied Catalysis B: Environmental* 200, p. 309-322.
- [66] Teixeira S., Gurke R., Eckert H., Kühn K., Fauler J., & Cuniberti G., (2016), "Photocatalytic degradation of pharmaceuticals present in conventional treated wastewater by nanoparticle suspensions", *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4, p. 287-292.
- [67] Bletsou A. A., Jeon J., Hollender J., Archontaki E., Thomaidis N. S., (2015), "Targeted and non-targeted liquid chromatography-mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment", *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 66, p. 32-44.
- [68] Cai Q., Hu J., (2017)., "Decomposition of sulfamethoxazole and trimethoprim by continuous UVA/LED/TiO<sub>2</sub> photocatalysis: Decomposition pathways, residual antibacterial activity and toxicity", *Journal of Hazardous Materials* 323, p. 527-536.

- [69] Khataee A. R., Fathinia M., Joo S. W., (2013), "Simultaneous monitoring of photocatalysis of three pharmaceuticals by immobilized TiO<sub>2</sub> nanoparticles: chemometric assessment, intermediates identification and ecotoxicological evaluation" *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 112, p. 33-45.
- [70] Choina J., Bagabas A., Fischer C., Flechsig G. U., Kosslick H., Alshammari A., & Schulz A., (2015), "The influence of the textural properties of ZnO nanoparticles on adsorption and photocatalytic remediation of water from pharmaceuticals", *Catalysis Today* 241, p. 47-54.
- [71] Fathinia M., Khataee A., Naseri A., Aber S., (2015), "Monitoring Simultaneous photocatalytic-ozonation of mixture of pharmaceuticals in the presence of immobilized TiO<sub>2</sub> nanoparticles using MCR-ALS: Identification of intermediates and multi-response optimization approach", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 136, p. 1275-1290.
- [72] Álvarez-Correa J. R., Bergendahl J. A., Hart F. L., (2016), "Photocatalytic oxidation of five contaminants of emerging concern by UV/TiO<sub>2</sub>: Identification of intermediates and degradation pathways" *Environmental Engineering Science* 33, p.140-147.
- [73] Luo Y., Guo W., Ngo H., Nghiem L., Hai F., Zhang J., Liang S., Wang X., (2014) "A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment", *Science of the Total Environment* 473, p. 619-641.
- [74] Wang J., & Wang S., (2016), "Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: a review", *Journal of environmental management* 182, p. 620-640.
- [75] Rueda-Salaya L., Hernández-Ramírez A., Hinojosa-Reyes L., Guzmán-Mar, J. L., Villanueva-Rodríguez M., & Sánchez-Cervantes E., (2020), "Solar photocatalytic degradation of diclofenac aqueous solution using fluorine doped zinc oxide as catalyst", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 112364.
- [76] López R., & Gómez R., (2012), "Band-gap energy estimation from diffuse reflectance measurements on *sol-gel* and commercial TiO<sub>2</sub>: a comparative study", *Journal of sol-gel science and technology* 61, p. 1-7.
- [77] NMX-AA, Norma Oficial Mexicana 077-1982, "Análisis de Agua. Determinación de fluoruros", *Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. México, DF: General de Normas*, 6.
- [78] NMX-AA, Norma Oficial Mexicana 003-1980, "Aguas residuales-Muestreo", publicada en el. *Diario Oficial de la Federación*, 25.
- [79] NMX-AA, Norma Oficial Mexicana 028-1981, "Determinación de la demanda bioquímica de oxígeno en aguas naturales, residuales y residuales tratadas", publicada en el. *Diario Oficial de la Federación*, 20.
- [80] NMX-AA, Norma Oficial Mexicana 030-1981, "Determinación de la demanda química de oxígeno en aguas naturales, residuales y residuales tratadas", publicada en el. *Diario Oficial de la Federación*, 18.
- [81] Bisutti I., Hilke I., & Raessler M., (2004), "Determination of total organic carbon—an overview of current methods", *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 23, p. 716-726.
- [82] Ferrer I., Zweigenbaum J. A., & Thurman E. M., (2010), "Analysis of 70 Environmental Protection Agency priority pharmaceuticals in water by EPA Method 1694", *Journal of Chromatography A* 1217, p. 5674-5686.



- [83] Kafeenah H. I., Osman R., & Bakar N. K. A., (2018), "Disk solid-phase extraction of multi-class pharmaceutical residues in tap water and hospital wastewater, prior to ultra-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) analyses", *RSC advances* 8, p.40358-40368.
- [84] Di Valentin C., & Pacchioni G., (2013), "Trends in non-metal doping of anatase TiO<sub>2</sub>: B, C, N and F", *Catalysis today* 206, p. 12-18.
- [85] Bu I. Y., (2014), "Sol-gel production of wrinkled fluorine doped zinc oxide through hydrofluoride acid. *Ceramics International* 40, p. 14589-14594.
- [86] Podporska-Carroll J., Myles A., Quilty B., McCormack D. E., Fagan R., Hinder S. J., ... & Pillai S. C., (2017), "Antibacterial properties of F-doped ZnO visible light photocatalyst", *Journal of hazardous materials* 324, p. 39-47.
- [87] Sañudo-Wilhelmy S. A., & Suárez-Vidal C. E., (1982), "Carga Orgánica De Las Aguas Negras Municipales De La Ciudad De Tijuana Baja California", *Ciencias Marinas* 8, p. 155-166.
- [88] Carraro E., Bonetta S., Bertino C., Lorenzi E., Bonetta S., & Gilli G., (2016), "Hospital effluents management: chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries", *Journal of environmental management* 168, p. 185-199.
- [89] Nödler K., Licha T., Bester K., & Sauter M., (2010), "Development of a multi-residue analytical method, based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry, for the simultaneous determination of 46 micro-contaminants in aqueous samples", *Journal of Chromatography A*, 1217, p.6511-6521.
- [90] Thompson M., Ellison S. L., Fajgelj A., Willetts P., & Wood R., (1999), "Harmonized guidelines for the use of recovery information in analytical measurement", *Pure and applied chemistry* 71, p. 337-348.
- [91] Tenorio-Chávez P., Cerro-López M., Castro-Pastrana L. I., Ramírez-Rodrigues M. M., Orozco-Hernández J. M., & Gómez-Oliván L. M., (2020), "Effects of effluent from a hospital in Mexico on the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*", *Science of The Total Environment*, 138716.
- [92] Nezar S., & Laoufi N. A., (2018), "Electron acceptors effect on photocatalytic degradation of metformin under sunlight irradiation", *Solar Energy* 164, p. 267-275.
- [93] Guevara-Almaraz E., Hinojosa-Reyes L., Caballero-Quintero A., Ruiz-Ruiz E., Hernandez-Ramirez A., & Guzman-Mar J. L., (2015), "Potential of multisyringe chromatography for the on-line monitoring of the photocatalytic degradation of antituberculosis drugs in aqueous solution", *Chemosphere* 121, p. 68-75.
- [94] Ponkshe A., & Thakur P., (2019), "Significant mineralization of beta blockers Propranolol and Atenolol by TiO<sub>2</sub> induced photocatalysis", *Materials Today: Proceedings* 18, p. 1162-1175.
- [95] Yang L., Liya E. Y., & Ray M. B., (2008), "Degradation of paracetamol in aqueous solutions by TiO<sub>2</sub> photocatalysis", *Water research* 42, p. 3480-3488.
- [96] Elhalil A., Elmoubarki R., Farnane M., Machrouhi A., Sadiq M., Mahjoubi F. Z., ... & Barka N., (2018), "Photocatalytic degradation of caffeine as a model pharmaceutical pollutant on Mg doped ZnO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> heterostructure, *Environmental nanotechnology, monitoring & management* 10, p. 63-72.

- [97] Starling M. C. V., Souza P. P., Le Person A., Amorim C. C., & Criquet J., (2019), "Intensification of UV-C treatment to remove emerging contaminants by UV-C/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV-C/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup>: Susceptibility to photolysis and investigation of acute toxicity. *Chemical Engineering Journal*.
- [98] Carlson J. C., Stefan M. I., Parnis J. M., & Metcalfe C. D., (2015), "Direct UV photolysis of selected pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptors in aqueous solution", *Water research* 84, p. 350-361.
- [99] Yuan R., Zhu Y., Zhou B., & Hu J., (2019), "Photocatalytic oxidation of sulfamethoxazole in the presence of TiO<sub>2</sub>: Effect of matrix in aqueous solution on decomposition mechanisms" *Chemical Engineering Journal* 359, p. 1527-1536.
- [100] Silva C. P., Oliveira C., Ribeiro A., Osório N., Otero M., Esteves V. I., & Lima D. L., (2020), "Sulfamethoxazole exposure to simulated solar radiation under continuous flow mode: Degradation and antibacterial activity", *Chemosphere* 238, p. 124613.
- [101] Koumaki E., Mamais D., Noutsopoulos C., Nika M. C., Bletsou A. A., Thomaidis N. S., ...& Stratogianni G., (2015), "Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: The effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photodegradation by-products", *Chemosphere* 138, p. 675-681.
- [102] Mirzaei A., Chen Z., Haghighat F., & Yerushalmi L. (2016). "Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from water by zinc oxide-based photocatalytic degradation: a review", *Sustainable cities and society* 27, p. 407-418.
- [103] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5388962>. (acceso Julio 2020).
- [104] Ryu J., Kim W., Kim J., Ju J., & Kim J., (2017), "Is surface fluorination of TiO<sub>2</sub> effective for water purification? The degradation vs. mineralization of phenolic pollutants", *Catalysis Today* 282, p. 24-30.
- [105] Quintao F. J. O., Freitas J. R. L., de Fátima Machado C., Aquino S. F., de Queiroz Silva., & de Cássia Franco Afonso R. J., (2016), Characterization of metformin by-products under photolysis, photocatalysis, ozonation and chlorination by high-performance liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry", *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 30, p. 2360-2368.
- [106] Bu L., Zhou S., Shi Z., Deng L., Li G., Yi Q., & Gao N., (2016), "Degradation of oxcarbazepine by UV-activated persulfate oxidation: kinetics, mechanisms, and pathways", *Environmental Science and Pollution Research* 23, p. 2848-2855.
- [107] Kaiser E., Prasse C., Wagner M., Bröder K., & Ternes T. A., (2014), "Transformation of oxcarbazepine and human metabolites of carbamazepine and oxcarbazepine in wastewater treatment and sand filters", *Environmental science & technology* 48, p. 10208-10216.
- [108] Kanakaraju D., Glass B. D., & Oelgemöller M., (2018), "Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review", *Journal of environmental management* 219, p. 189-207.
- [109] Li Y., Wen B., Ma W., Chen C., & Zhao J., (2012), "Photocatalytic degradation of aromatic pollutants: a pivotal role of conduction band electron in distribution of hydroxylated intermediates", *Environmental science & technology* 46, p. 5093-5099.
- [110] Bhardwaj S. P., & Singh S., (2008), "Study of forced degradation behavior of enalapril maleate by LC and LC-MS and development of a validated stability-indicating assay method", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 46, p. 113-120.

- [111] Collin F., Khoury H., Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Legrand A., Jore D., & Gardès-Albert M., (2004), "Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric identification of the oxidation end-products of metformin in aqueous solutions", *Journal of mass spectrometry* 39, p. 890-902.
- [112] Guelfi D. R., Gozzi F., Sirés I., Brillas E., Machulek A., & de Oliveira S. C., (2019), "Antituberculosis drug isoniazid degraded by electro-Fenton and photoelectro-Fenton processes using a boron-doped diamond anode and a carbon-PTFE air-diffusion cathode", *Environmental Science and Pollution Research*, 26(5), 4415-4425.
- [113] Fernandes G. F. D. S., Salgado H. R. N., & Santos J. L. D., (2017), "Isoniazid: A review of characteristics, properties and analytical methods", *Critical reviews in analytical chemistry* 47, p. 298-308.
- [114] Quaresma A. V., Sousa B. A., Silva K. T., Silva S. Q., Werle A. A., & Afonso R. J., (2019), "Oxidative treatments for atenolol removal in water: Elucidation by mass spectrometry and toxicity evaluation of degradation products", *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 33, p. 303-313.
- [115] Ji Y., Zhou L., Ferronato C., Yang X., Salvador A., Zeng C., & Chovelon J. M., (2013), "Photocatalytic degradation of atenolol in aqueous titanium dioxide suspensions: kinetics, intermediates and degradation pathways", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 254, p. 35-44.
- [116] Tay K. S., Rahman N. A., & Abas M. R. B., (2011), "Characterization of atenolol transformation products in ozonation by using rapid resolution high-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry", *Microchemical Journal* 99, p. 312-326.
- [117] Moctezuma E., Leyva E., Aguilar C. A., Luna R. A., & Montalvo C., (2012), "Photocatalytic degradation of paracetamol: Intermediates and total reaction mechanism", *Journal of hazardous materials* 243, p. 130-138.
- [118] Villota N., Lombraña J. I., Cruz-Alcalde A., Marcé M., & Esplugas S., (2019), "Kinetic study of colored species formation during paracetamol removal from water in a semicontinuous ozonation contactor", *Science of the Total Environment* 649, p. 1434-1442.
- [119] Ganzenko O., Oturan, N., Huguenot D., Van Hullebusch E. D., Esposito, G., & Oturan M. A., (2015), "Removal of psychoactive pharmaceutical caffeine from water by electro-Fenton process using BDD anode: Effects of operating parameters on removal efficiency", *Separation and Purification Technology* 156, p. 987-995.
- [120] Telo J. P., & Vieira A. J., (1997), "Mechanism of free radical oxidation of caffeine in aqueous solution", *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2*, p. 1755-1758.
- [121] Qi F., Chu W., & Xu B., (2013), "Catalytic degradation of caffeine in aqueous solutions by cobalt-MCM41 activation of peroxymonosulfate", *Applied Catalysis B: Environmental* 134, p. 324-332.
- [122] Dalmázio I., Santos L. S., Lopes R. P., Eberlin M. N., & Augusti R., (2005), "Advanced oxidation of caffeine in water: on-line and real-time monitoring by electrospray ionization mass spectrometry", *Environmental science & technology* 39, p. 5982-5988.

- [123] Yuan R., Zhu Y., Zhou B., & Hu J., (2019), "Photocatalytic oxidation of sulfamethoxazole in the presence of TiO<sub>2</sub>: effect of matrix in aqueous solution on decomposition mechanisms", *Chemical Engineering Journal* 359 p. 1527-1536.
- [124] Trovó A. G., Nogueira R. F., Agüera A., Fernandez-Alba A. R., Sirtori C., & Malato S., (2009), "Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation", *Water research* 43, p. 3922-3931.
- [125] Liu G., Li X., Han B., Chen L., Zhu L., & Campos L. C., (2017), "Efficient degradation of sulfamethoxazole by the Fe (II)/HSO<sub>5</sub><sup>-</sup> process enhanced by hydroxylamine: efficiency and mechanism", *Journal of hazardous materials* 322, p. 461-468.
- [126] Zhang H., Wang Z., Li R., Guo J., Li Y., Zhu J., & Xie X., (2017), "TiO<sub>2</sub> supported on reed straw biochar as an adsorptive and photocatalytic composite for the efficient degradation of sulfamethoxazole in aqueous matrices", *Chemosphere* 185, p. 351-360.
- [127] Fan G., Ning R., Luo J., Zhang J., Hua P., Guo Y., & Li Z., (2020), "Visible-light-driven photocatalytic degradation of naproxen by Bi-modified titanate nanobulks: Synthesis, degradation pathway and mechanism", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 386.
- [128] Fu Y., Gao X., Geng J., Li S., Wu G., & Ren H., (2019), "Degradation of three nonsteroidal anti-inflammatory drugs by UV/persulfate: degradation mechanisms, efficiency in effluents disposal", *Chemical Engineering Journal* 356, p. 1032-1041.
- [129] Serna-Galvis E. A., Isaza-Pineda L., Moncayo-Lasso A., Hernández F., Ibáñez M., & Torres-Palma R. A., (2019), "Comparative degradation of two highly consumed antihypertensives in water by sonochemical process. Determination of the reaction zone, primary degradation products and theoretical calculations on the oxidative process", *Ultrasonics sonochemistry* 58, p. 104635.
- [130] Martínez-Pachón D., Espinosa-Barrera P., Rincón-Ortíz, J., & Moncayo-Lasso A., (2019), "Advanced oxidation of antihypertensives losartan and valsartan by photo-electro-Fenton at near-neutral pH using natural organic acids and a dimensional stable anode-gas diffusion electrode (DSA-GDE) system under light emission diode (LED) lighting. *Environmental Science and Pollution Research* 26, p. 4426-4437.
- [131] Liu T., Yin K., Liu C., Luo J., Crittenden J., Zhang W., ... & Zhang D., (2018), "The role of reactive oxygen species and carbonate radical in oxcarbazepine degradation via UV, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Kinetics, mechanisms and toxicity evaluation", *Water research* 147, p. 204-213.
- [132] Li Z., Fenet H., Gomez E., & Chiron S., (2011), "Transformation of the antiepileptic drug oxcarbazepine upon different water disinfection processes", *Water research* 45, p. 1587-1596.
- [133] Wang W. L., Wu Q. Y., Huang N., Xu Z. B., Lee M. Y., & Hu H. Y., (2018), "Potential risks from UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation and UV photocatalysis: A review of toxic, assimilable, and sensory-unpleasant transformation products", *Water research* 141, p. 109-125.
- [134] Sharma A., Ahmad J., & Flora S. J. S., (2018), "Application of advanced oxidation processes and toxicity assessment of transformation products" *Environmental research* 167, p. 223-233.
- [135] Escher B. I., & Fenner K., (2011), "Recent advances in environmental risk assessment of transformation products", *Environmental science & technology* 45, p. 3835-3847.
- [136] Lu M., (2013), "*Photocatalysis and water purification: from fundamentals to recent applications*", John Wiley & Sons.

- [137] Czech B., Joško I., & Oleszczuk P., (2014), "Ecotoxicological evaluation of selected pharmaceuticals to *Vibrio fischeri* and *Daphnia magna* before and after photooxidation process", *Ecotoxicology and environmental safety* 104, p. 247-253.
- [138] Jallouli N., Elghniji K., Hentati O., Ribeiro A. R., Silva A. M., & Ksibi M., (2016), "UV and solar photo-degradation of naproxen: TiO<sub>2</sub> catalyst effect, reaction kinetics, products identification and toxicity assessment" *Journal of hazardous materials* 304, p. 329-336.
- [139] Wang T., Huang Z. X., Miao H. F., Ruan W. Q., Ji X. P., Sun F. B., ... & Ren H. Y., (2018), "Insights into influencing factor, degradation mechanism and potential toxicity involved in aqueous ozonation of oxcarbazepine (CHEM46939R1)", *Chemosphere* 201, p. 189-196.

## Anexos

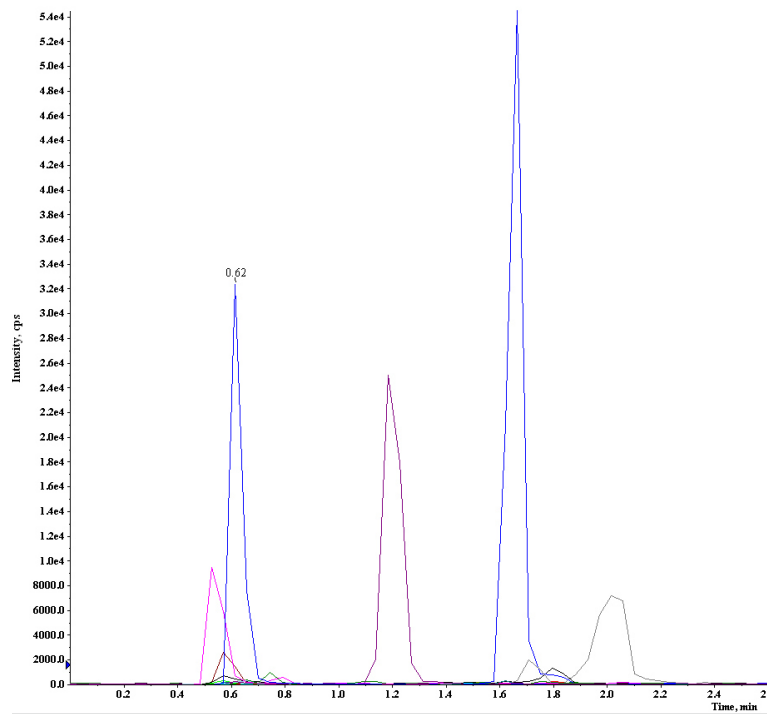
### Anexo A

**Tabla A1.** Parámetros analíticos para la determinación de aniones y cationes.

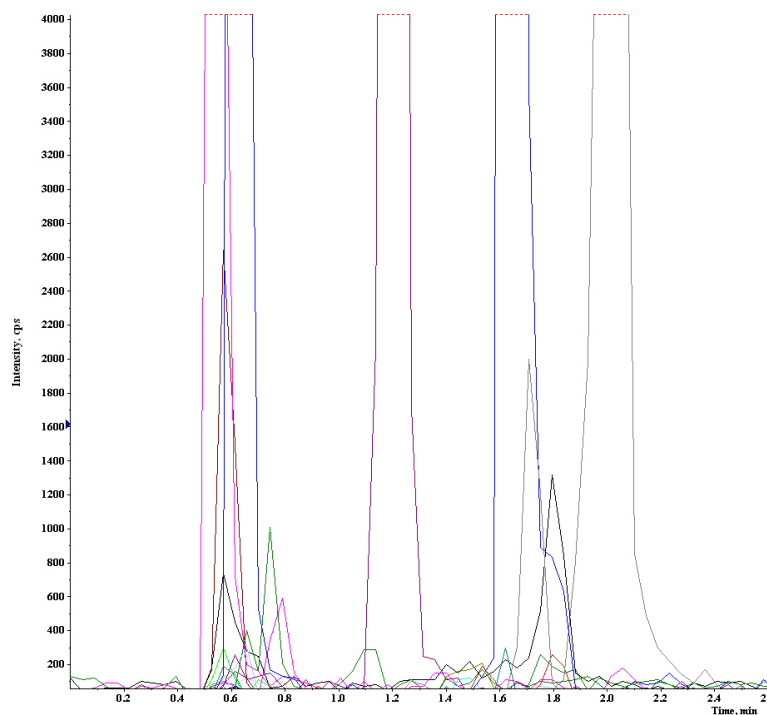
Parámetros	Aniones	Cationes
<b>Columna</b>	Dionex Ion Pac AS23 (4x250 mm)	Dionex Ion Pac CS12A (4x250 mm)
<b>Flujo (mL min<sup>-1</sup>)</b>	1 ml min <sup>-1</sup>	1 ml min <sup>-1</sup>
<b>Supresor</b>	Dionex Anion Self-Regenerating Suppressor (Dionex ASRS 300 4 mm)	Dionex Cation Self-Regenerating Suppressor (Dionex CSRS 300 4 mm)
<b>Temperatura</b>	30 °C	Ambiente
<b>Detector</b>	Conductividad sin supresor	Conductividad con supresor
<b>Corriente aplicada</b>	25 mA	59 mA
<b>Volumen de inyección</b>	20 µL	25 µL
<b>Tiempo de análisis</b>	25 min	12 min
<b>Fase móvil</b>	disolución 4.5 mM Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /0.8 mM NaHCO <sub>3</sub>	Ácido metanosulfónico 20 mM

### Anexo B

Para la detección preliminar, fue necesario realizar una depuración y preconcentración de la muestra a través del proceso de SPE, utilizando cartuchos de la marca Oasis HLB (200 mg, 6 mL). El proceso fue desarrollado a través de la activación del cartucho con 6 mL de metanol y 6 mL de agua respectivamente y un volumen de 200 mL de muestra del EH, 5 mL de agua como solución de lavado y 5 mL de metanol como solución de elución. En las **Figura B1 y B2** se muestra el cromatograma del análisis preliminar por LC-ESI-MS/MS.



**Figura B1** Cromatograma preliminar durante la determinación de fármacos (Compuestos de mayor abundancia).



**Figura B2** Cromatograma preliminar durante la determinación de fármacos (Compuestos de menor abundancia).

## Anexo C

**Tabla C1** Parámetros cromatográficos de la elución de los 4 grupos de fármacos.

	Parámetros cromatográficos UFLC	Parámetros Espectrometría de masas
<b>Grupo 1</b>	Volumen de inyección: 20 µL Flujo: 1 mL min <sup>-1</sup> Tiempo de análisis: 5 min, Columna: C-18 Kinetex (50 mm x 4.6 mm, i.d. 2.6 µm) Temperatura: 40 °C Fase móvil: (A) disolución 5mM acetato de amonio (v/v) / (B) acetonitrilo Gradiente: Inicio: 0 min 90%(A)/10%(B) Final: 5 min 0%(B)/100%(B)	Ionización: negativa Voltaje de ionización: -3000 V Temperatura: 500 °C Source gas 1 and 2: 60 L h <sup>-1</sup> Curtain Gas: 30 L h <sup>-1</sup> Declustering Potential: -25 Entrance Potential: -7 Collision Energy: -15 Collision Cell Exit Potential: -3.3
<b>Grupo 2</b>	Volumen de inyección: 20 µL Flujo: 1 mL min <sup>-1</sup> Tiempo de análisis: 5 min, Columna: C-18 Kinetex (50 mm x 4.6 mm, i.d. 2.6 µm) Temperatura: 40 °C Fase móvil: (A) disolución 5mM acetato de amonio (v/v) / (B) acetonitrilo Gradiente: Inicio: 0 min 99%(A)/1%(B) 0.5 min 95%(A)/5%(B) 1 min 50%(A)/50%(B) 2.5 min 30%(A)/70%(B) Final: 5 min 0%(B)/100%(B)	Ionización: positiva Voltaje de ionización: 4500 V Temperatura: 500 °C Source gas 1 and 2: 60 L h <sup>-1</sup> Curtain Gas: 20 L h <sup>-1</sup> Declustering Potential: 35 Entrance Potential: 5 Collision Energy: 25 Collision Cell Exit Potential: 2.5
<b>Grupo 3</b>	Volumen de inyección: 20 µL Flujo: 1 mL min <sup>-1</sup> Tiempo de análisis: 6 min Columna: C-18 Kinetex (50 mm x 4.6 mm, i.d. 2.6 µm) Temperatura: 40 °C Fase móvil: (A) disolución 5mM acetato de amonio (v/v) / (B) acetonitrilo Gradiente: Inicio: 0 min 90%(A)/10%(B) 0.5 min 80%(A)/20%(B) 3 min 60%(A)/40%(B) 3.5 min 20%(A)/80%(B) 4 min 15%(A)/85%(B) Final: 6 min 0%(A)/100%(B)	Ionización: positiva Voltaje de ionización : 5500 V Temperatura: 600 °C Source gas 1 and 2: 75 y 65 L h <sup>-1</sup> Curtain Gas: 20 L h <sup>-1</sup> Declustering Potential: 50 Entrance Potential: 7 Collision Energy: 35 Collision Cell Exit Potential: 2.5



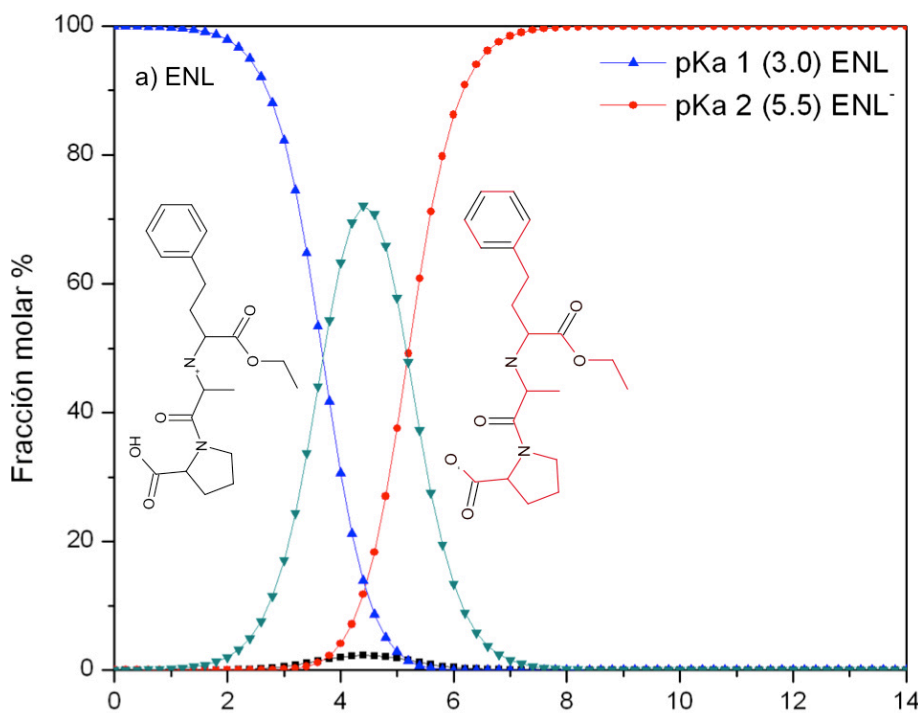
**Grupo 4**

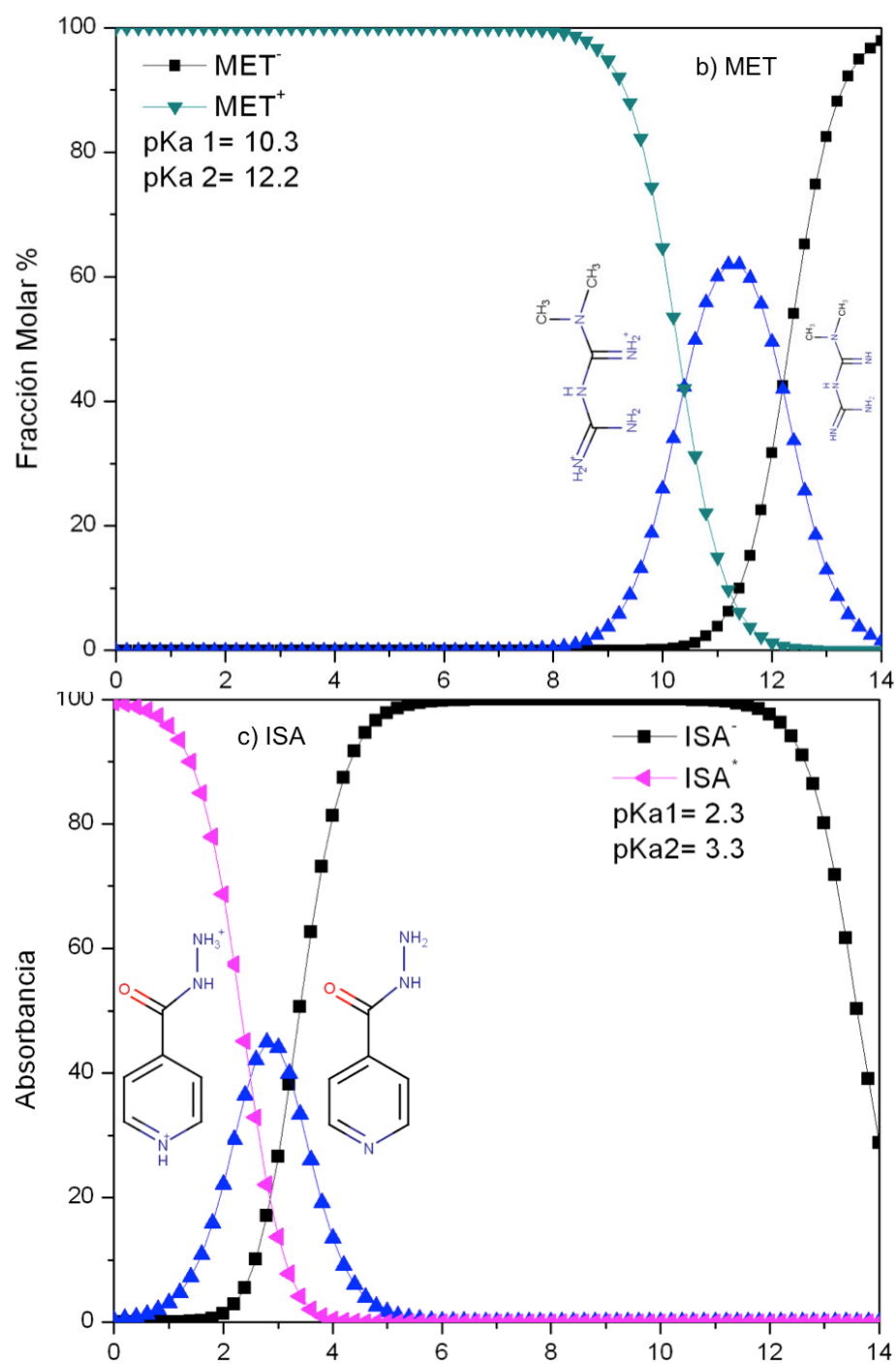
Volumen de inyección: 20  $\mu\text{L}$   
Flujo: 0.8  $\text{mL min}^{-1}$   
Tiempo de análisis: 3 min  
Columna: C-18 Kinetex (50 mm x 4.6 mm, i.d. 2.6  $\mu\text{m}$ )  
Temperatura: 40  $^{\circ}\text{C}$   
Fase móvil: (A) disolución 5mM acetato de amonio (v/v) / (B) acetonitrilo  
Gradiente:  
Inicio: 0 min 75%(A)/25%(B)  
Final: 3 min 50%(A)/50%(B)

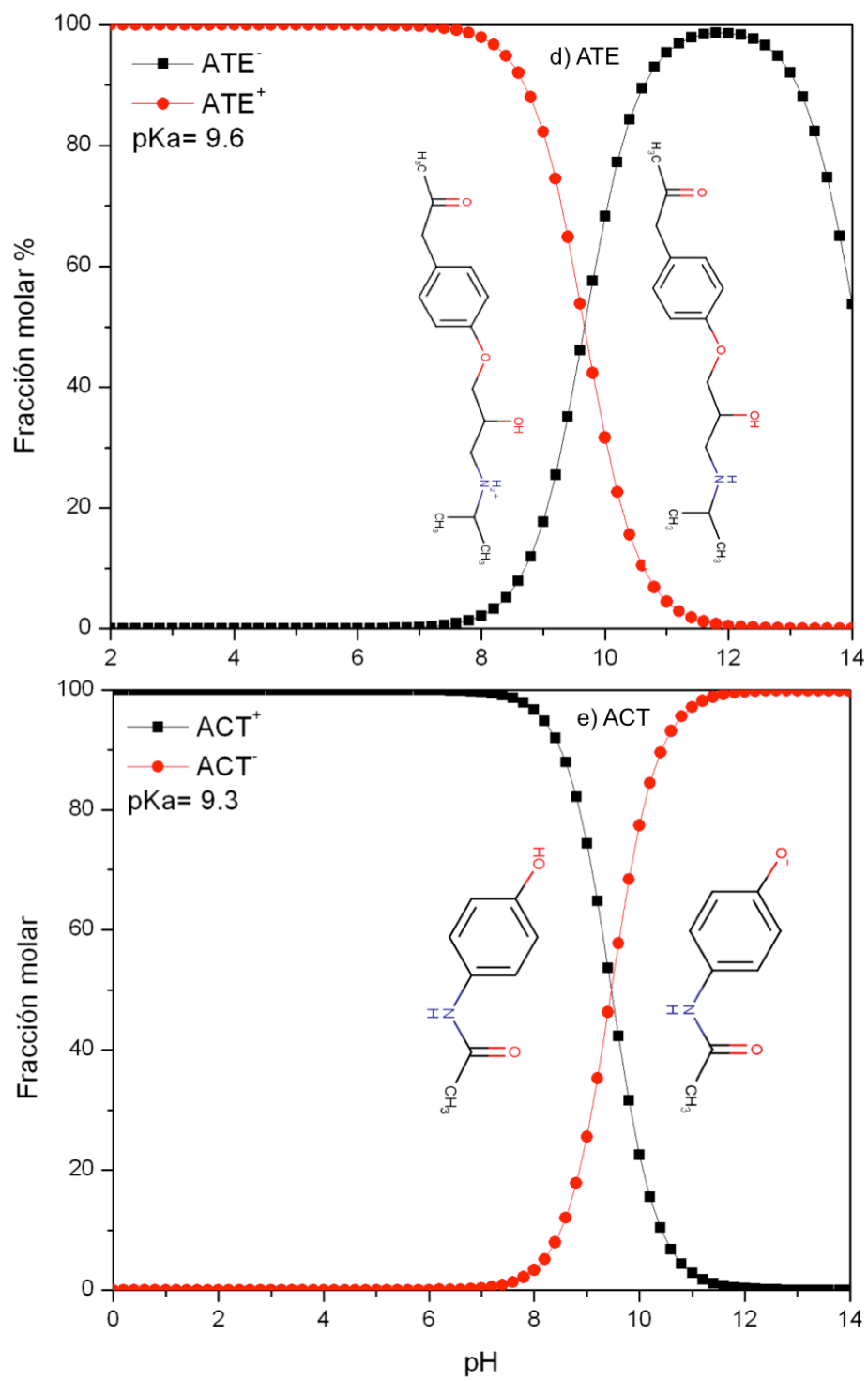
Ionización: positiva  
Voltaje de ionización: 5500 V  
Temperatura: 500  $^{\circ}\text{C}$   
Source gas 1 and 2: 65  $\text{L h}^{-1}$   
Curtain Gas: 20  $\text{L h}^{-1}$   
Declustering Potential: 50  
Entrance Potential: 10  
Collision Energy: 25  
Collision Cell Exit Potential: 2.5

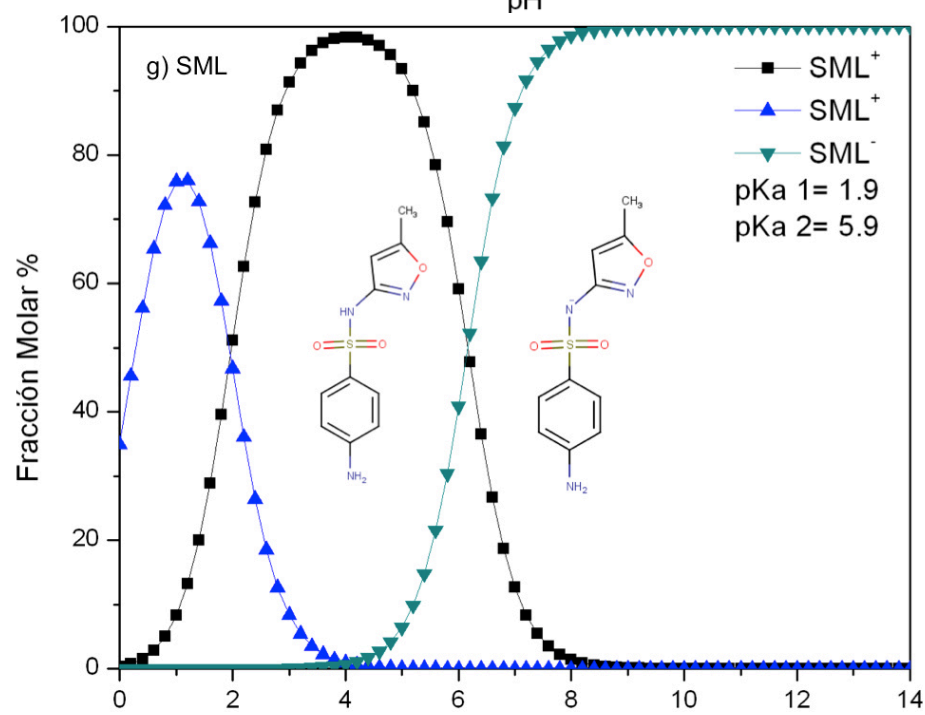
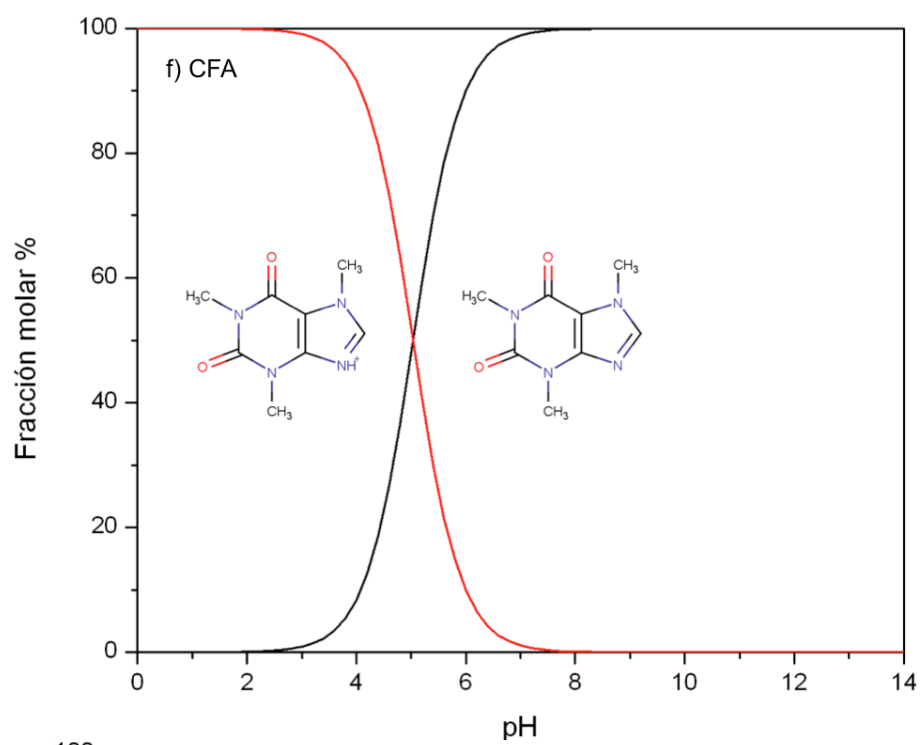
**Anexo D**

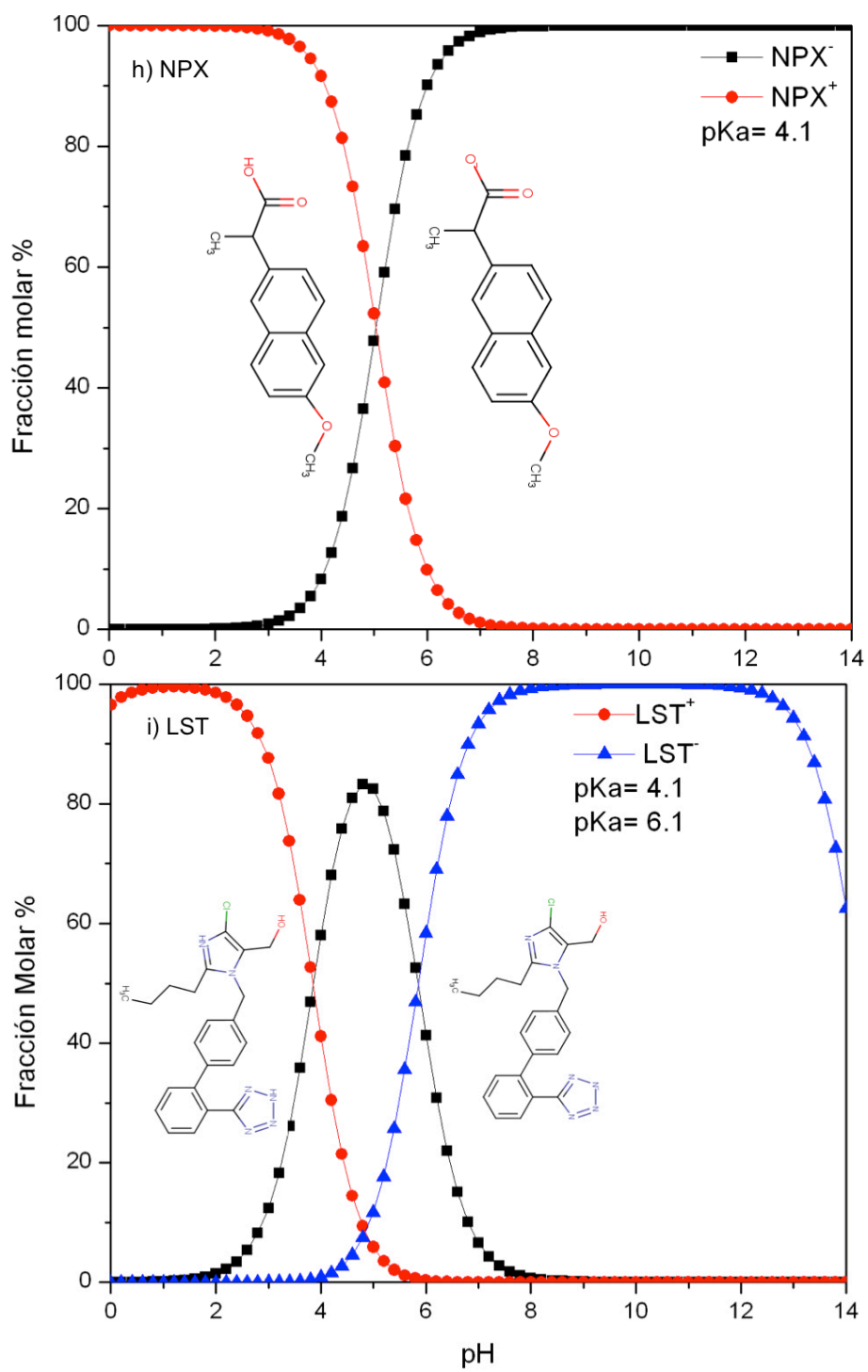
Diagramas de zona de predominio de especies en función del pH para los 10 fármacos de estudio: a) ENL, b) MET, c) ISA, d) ATE, e) ACT y f) CFA g) SML, h) NPX, i) LST, j) OXC.

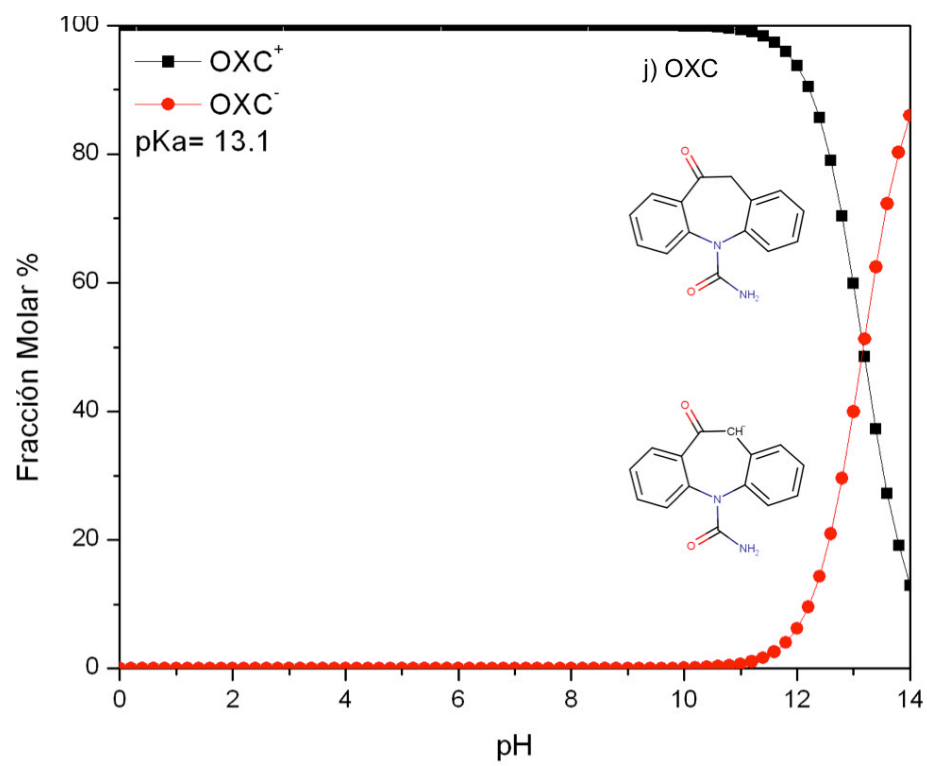








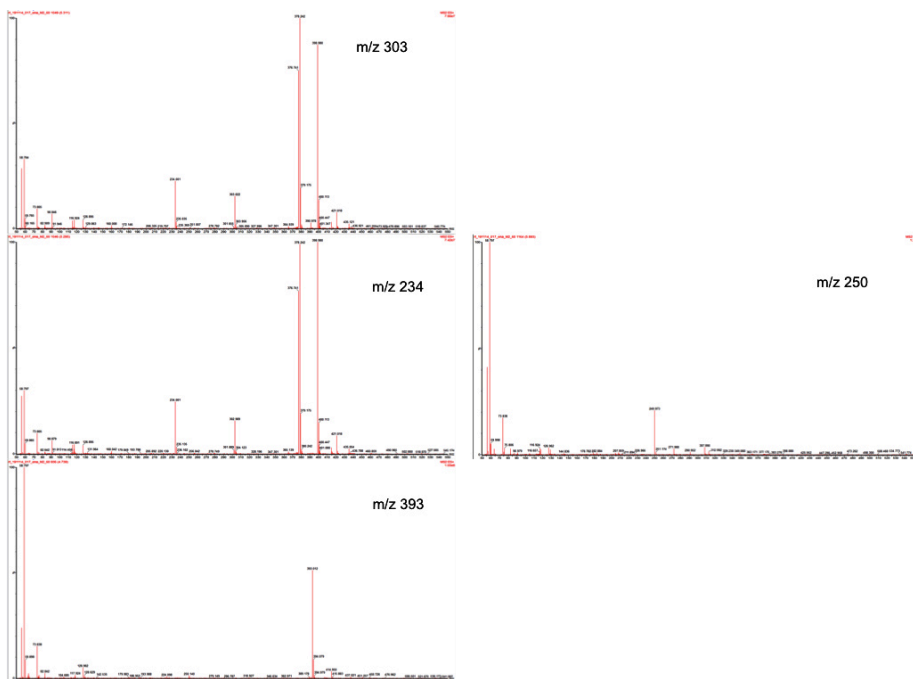




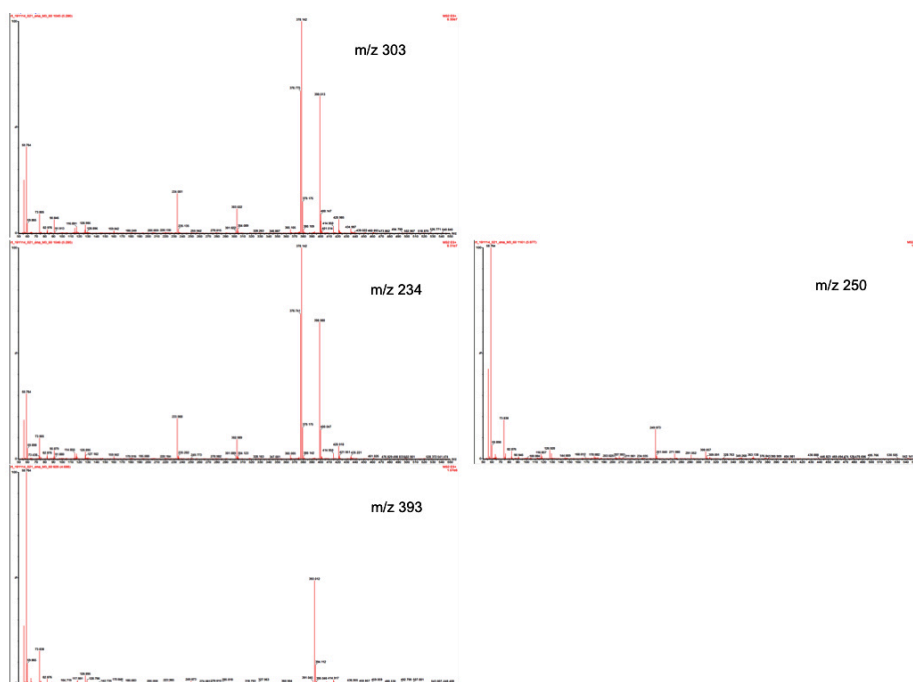
## Anexo E

Espectros de masas correspondientes a los 30 min de reacción durante el monitoreo de la degradación fotocatalítica individual de los 10 fármacos.

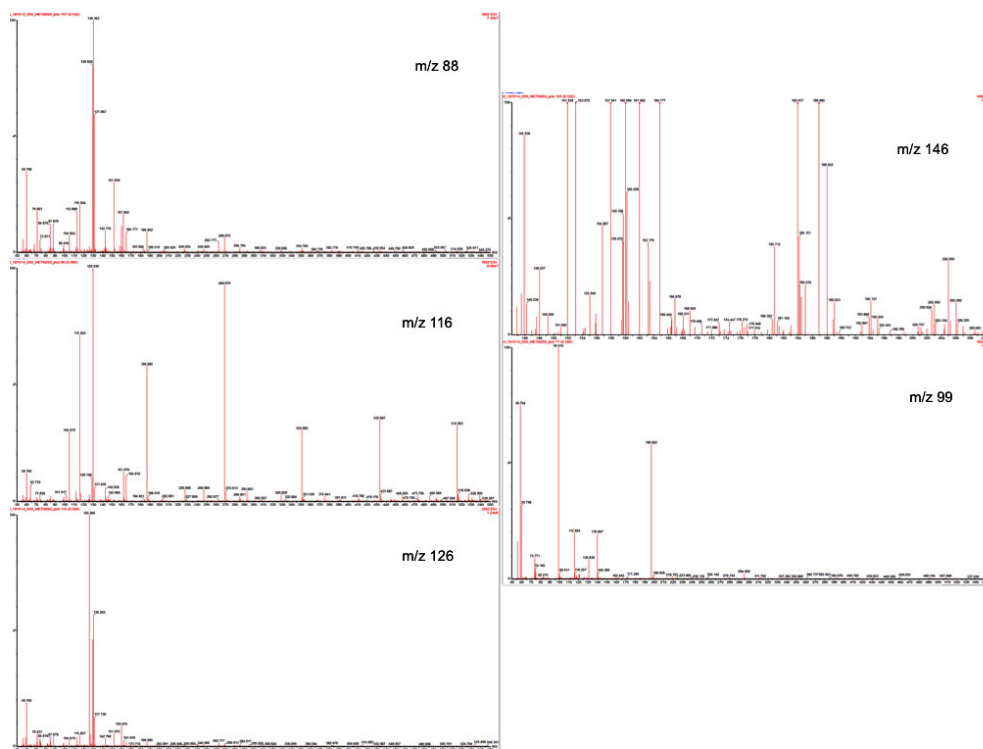
### a) Enalapril (ZnO )



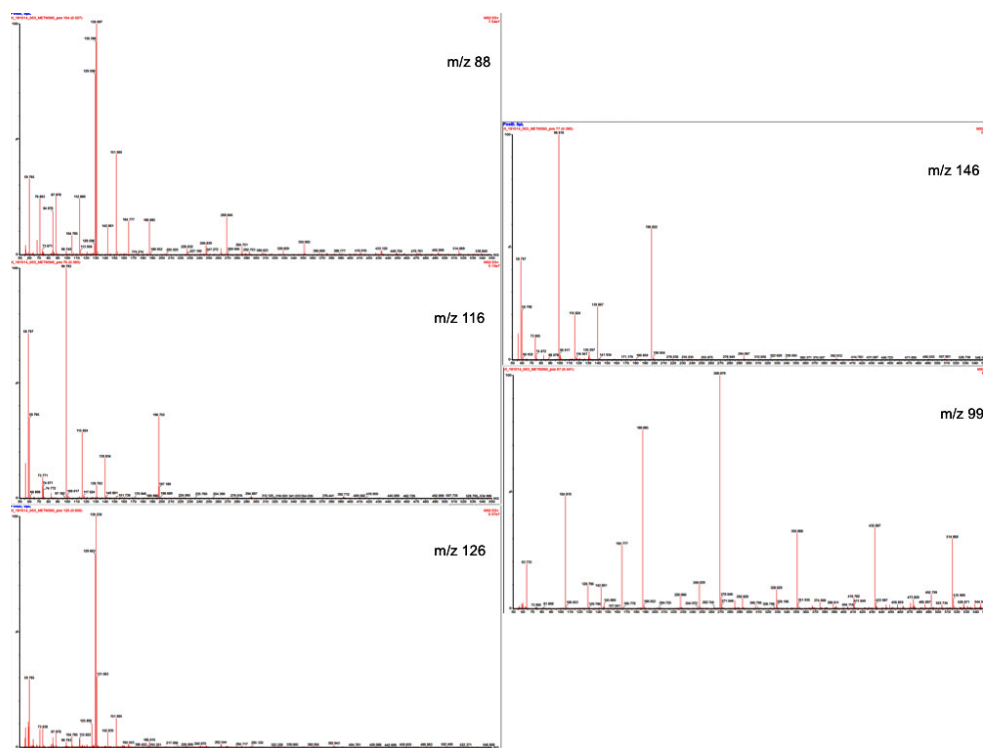
### b) Enalapril (ZnO-F11)



### a) Metformina (ZnO)

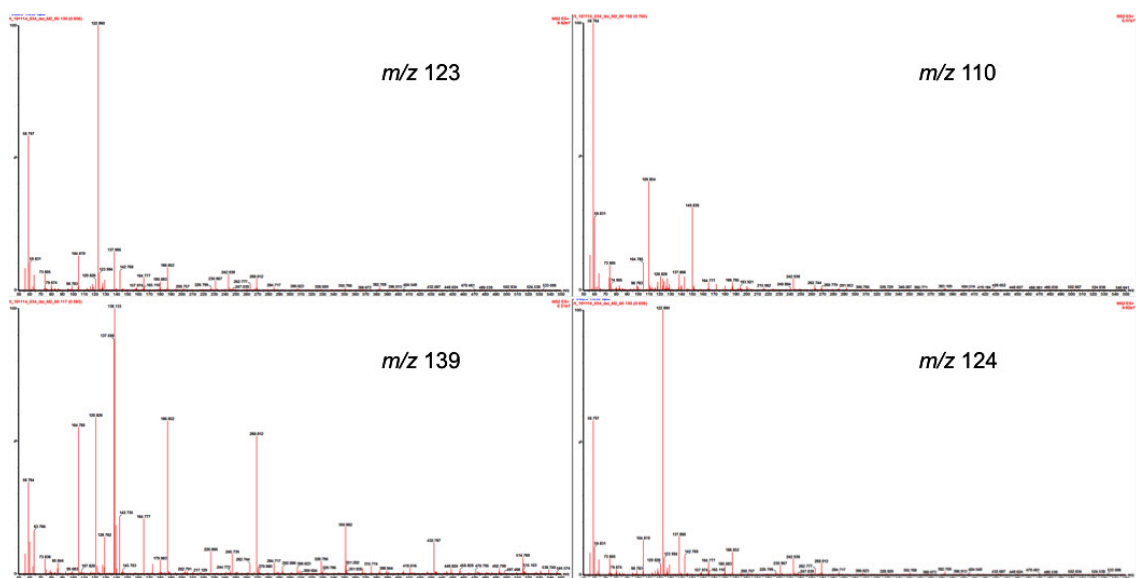


### b) Metformina (ZnO-F11)

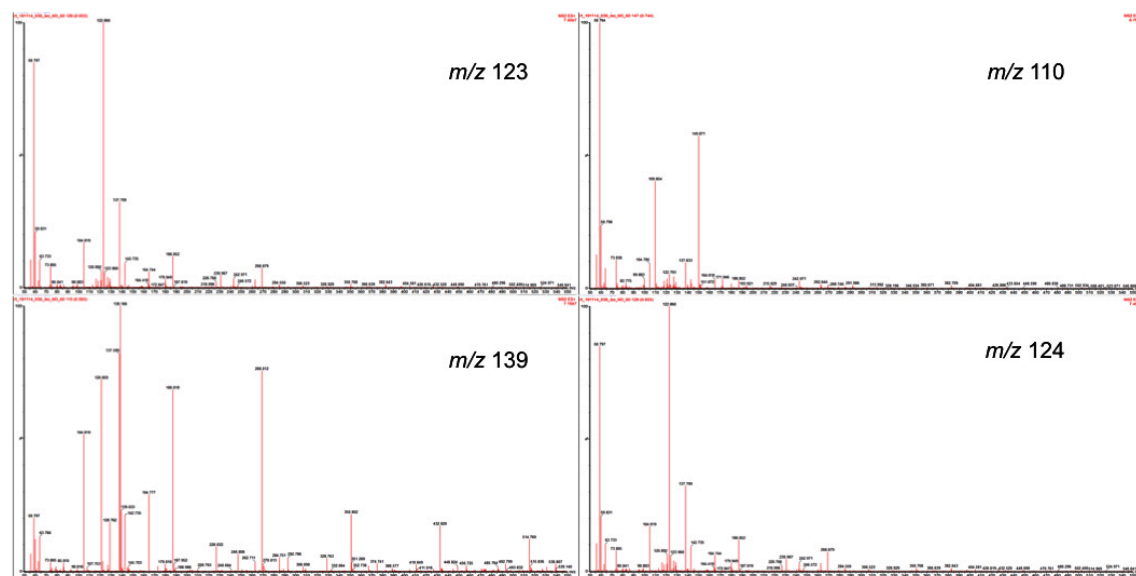




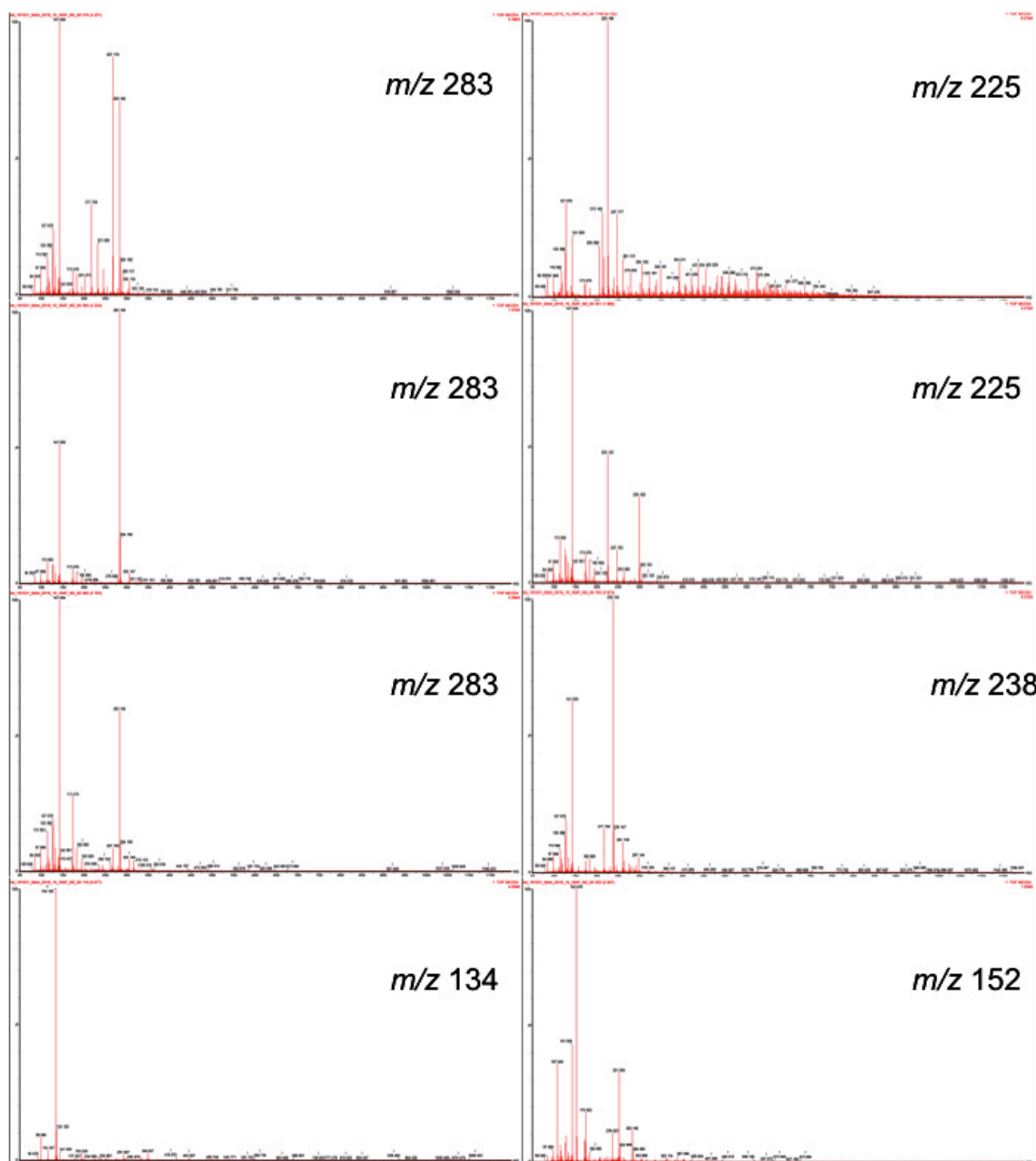
### a) Isoniazida (ZnO)



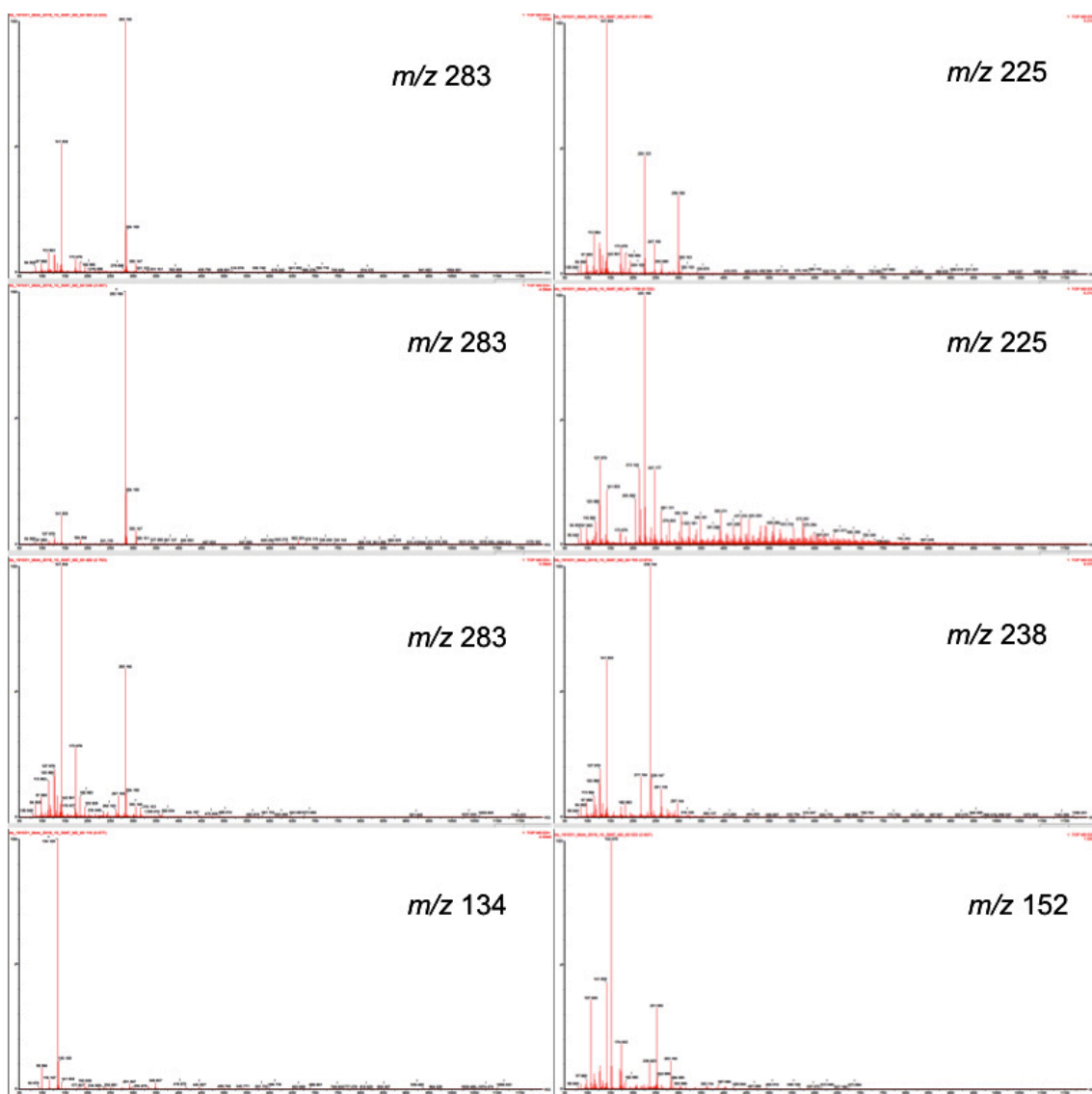
### b) Isoniazida (ZnO-F11)



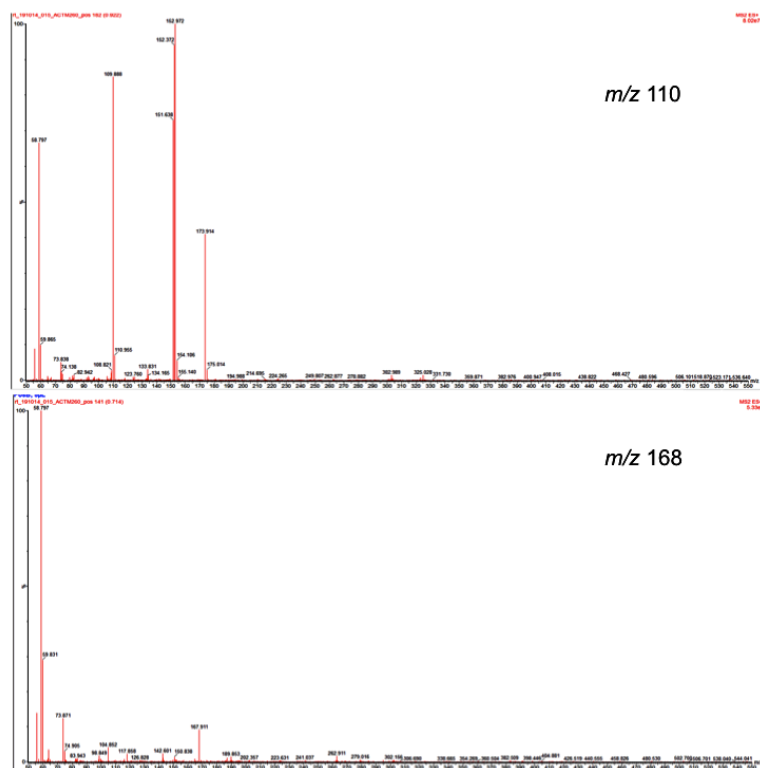
a) Atenolol (ZnO)



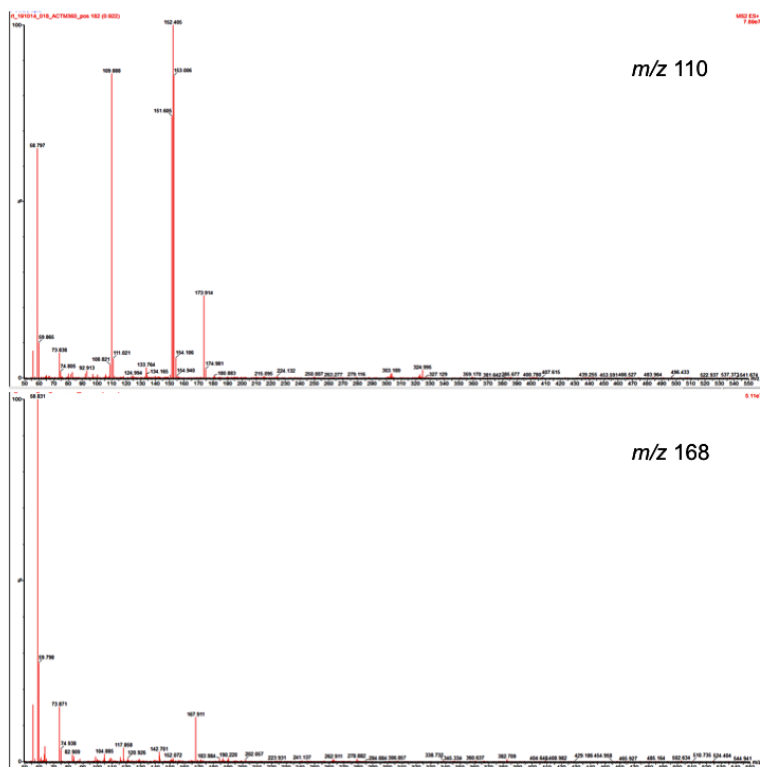
**b) Atenolol (ZnO-F11)**



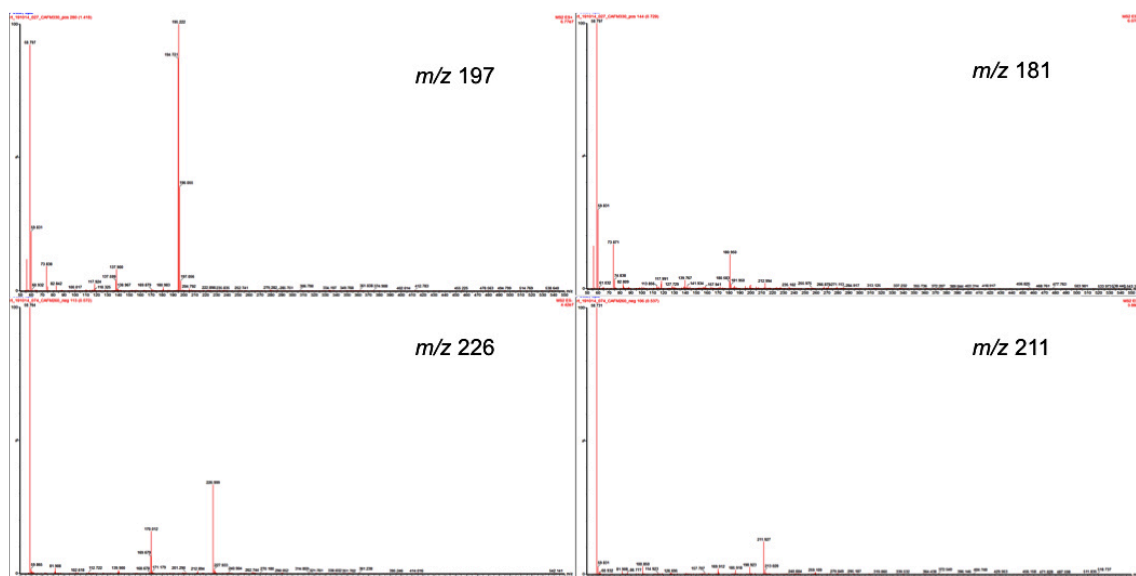
## a) Acetaminofén (ZnO)



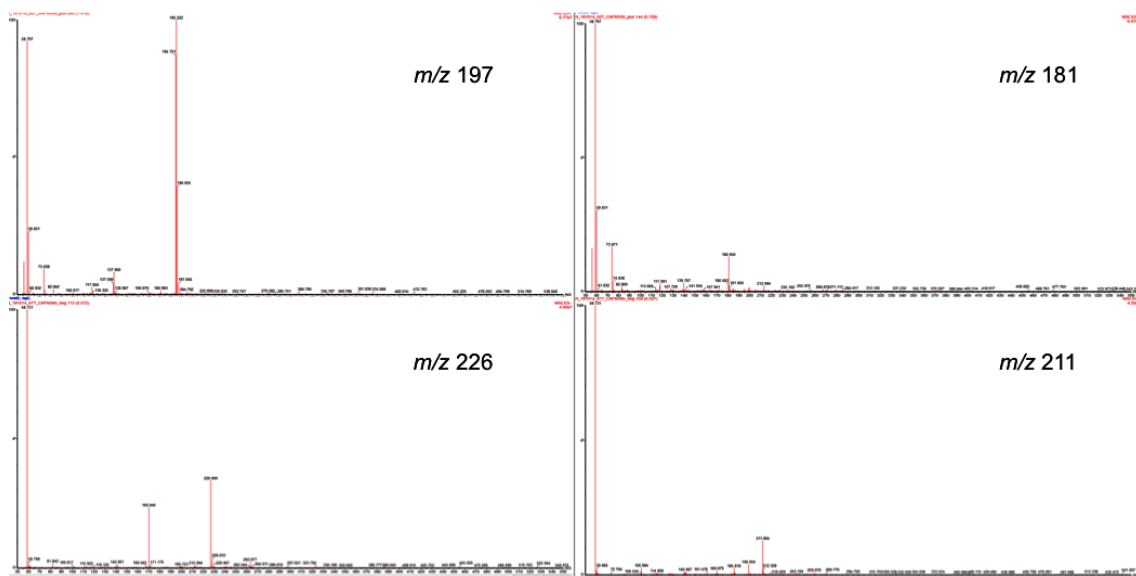
## b) Acetaminofén (ZnO-F11)



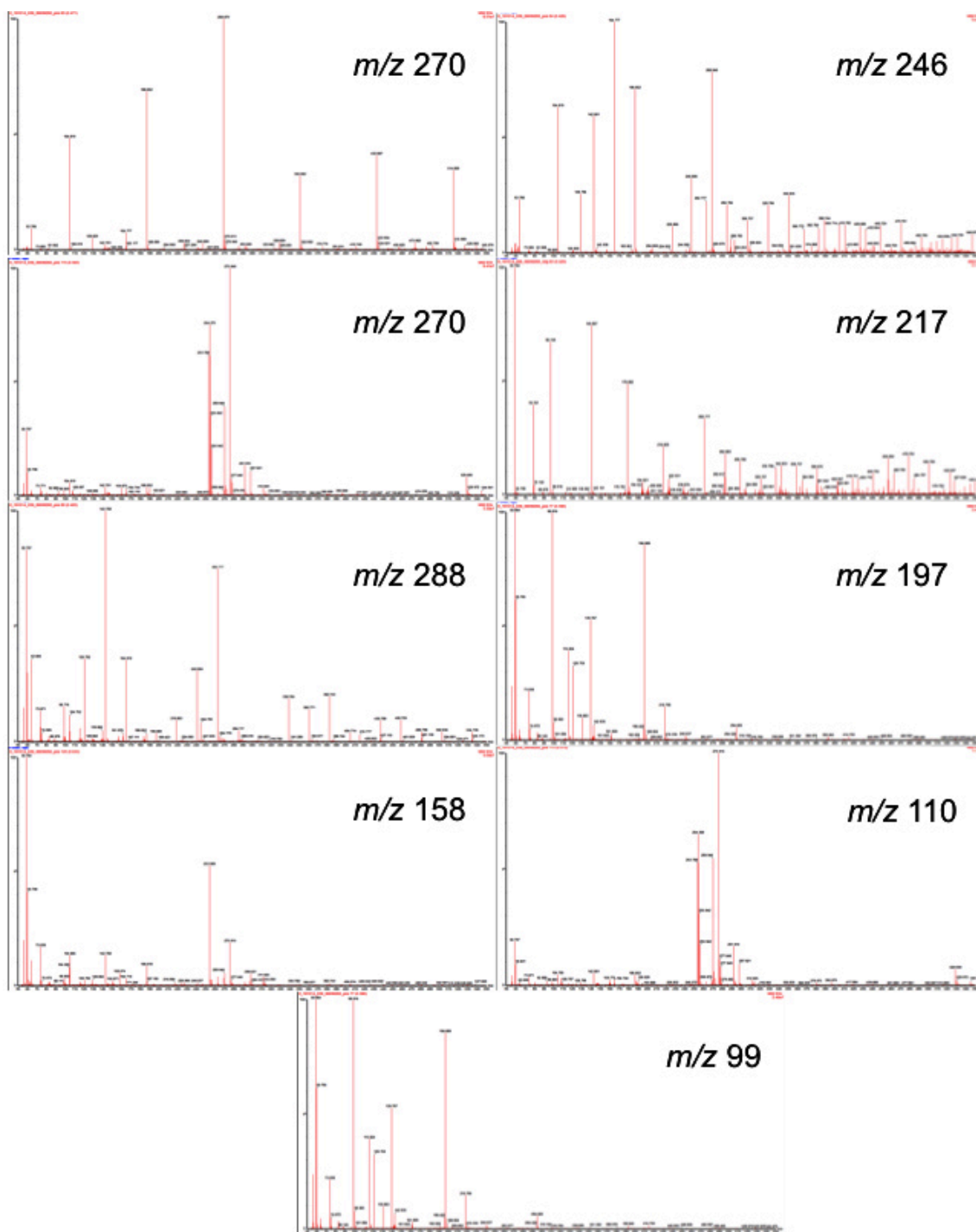
### a) Cafeína (ZnO)



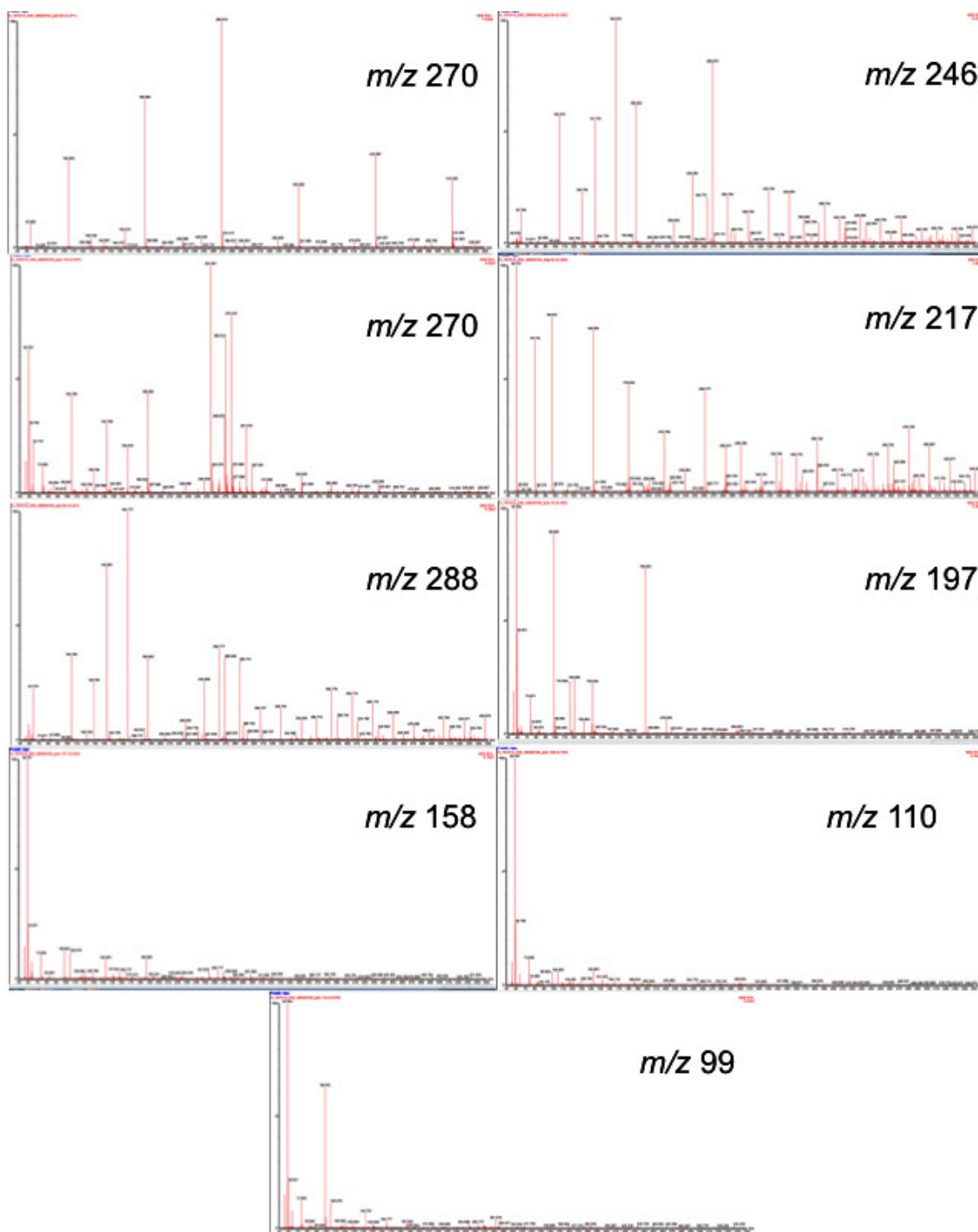
### b) Cafeína (ZnO-F11)



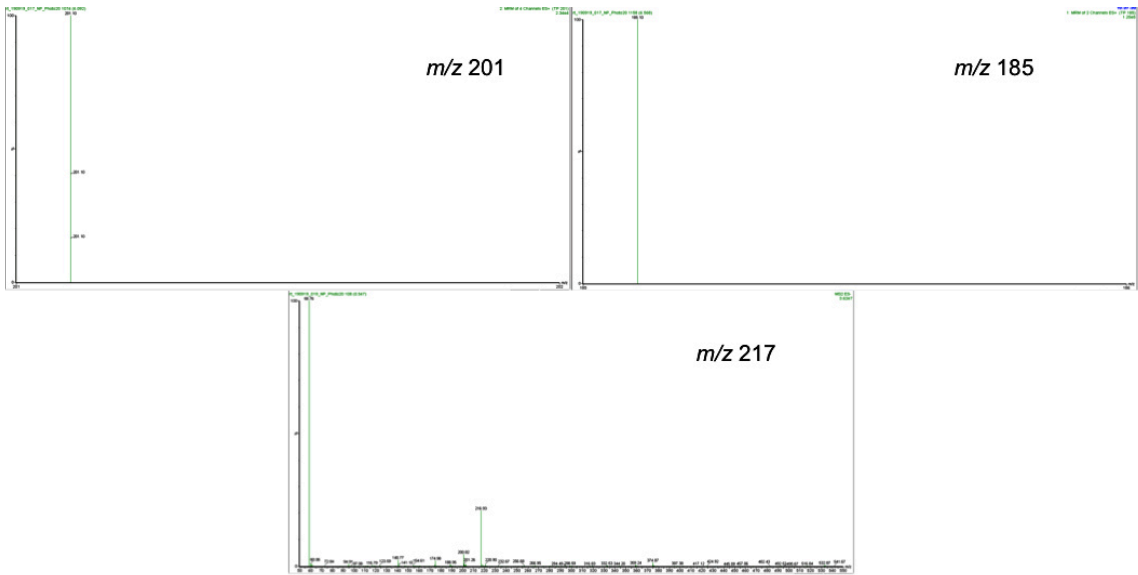
a) Sulfametoxazol (ZnO)



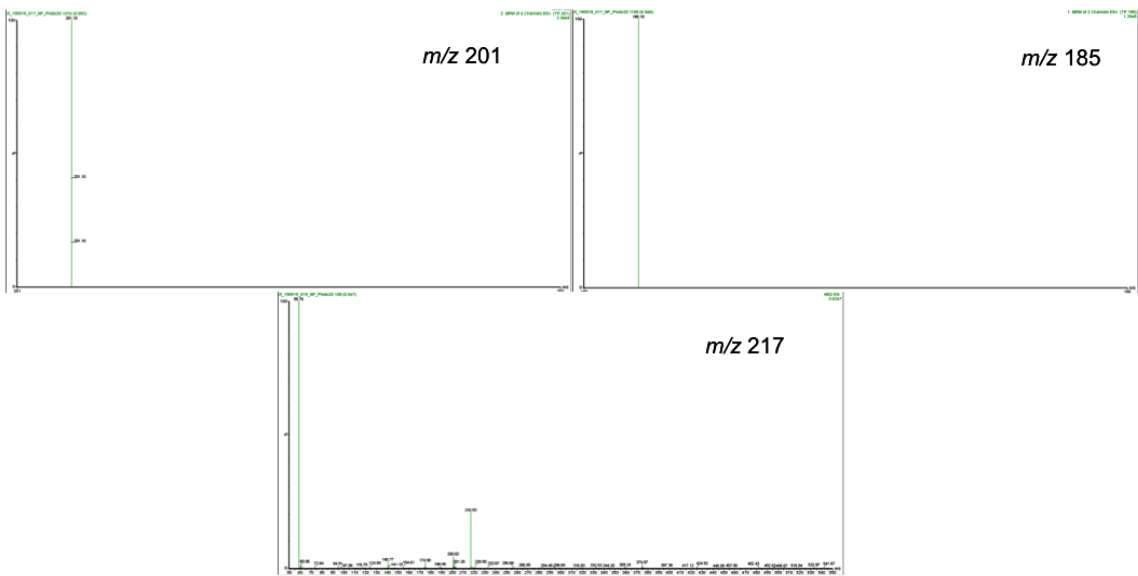
**b) Sulfametoxazol (ZnO-F11)**



**a) Naproxeno (ZnO)**

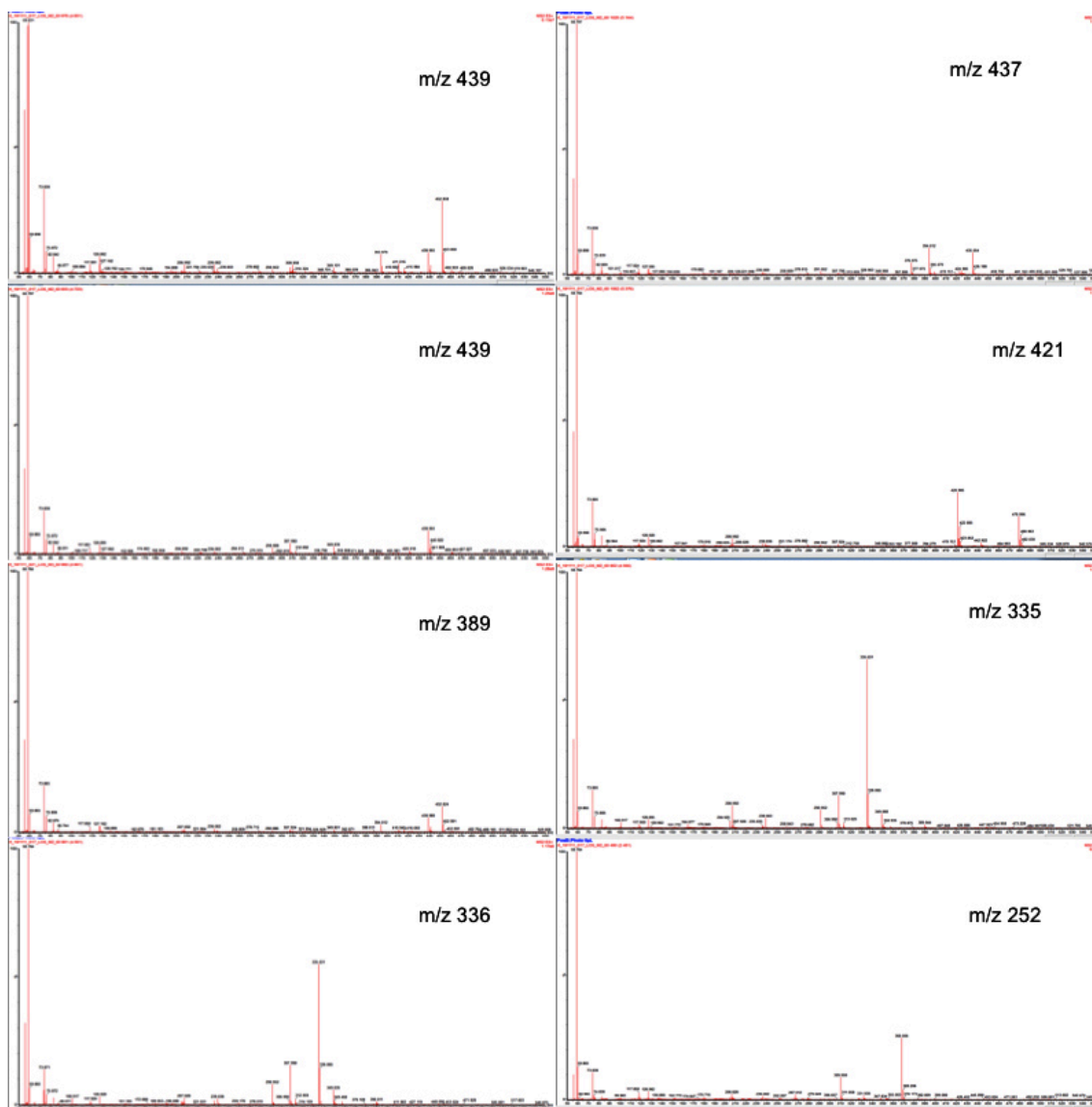


**b) Naproxeno (ZnO-F11)**

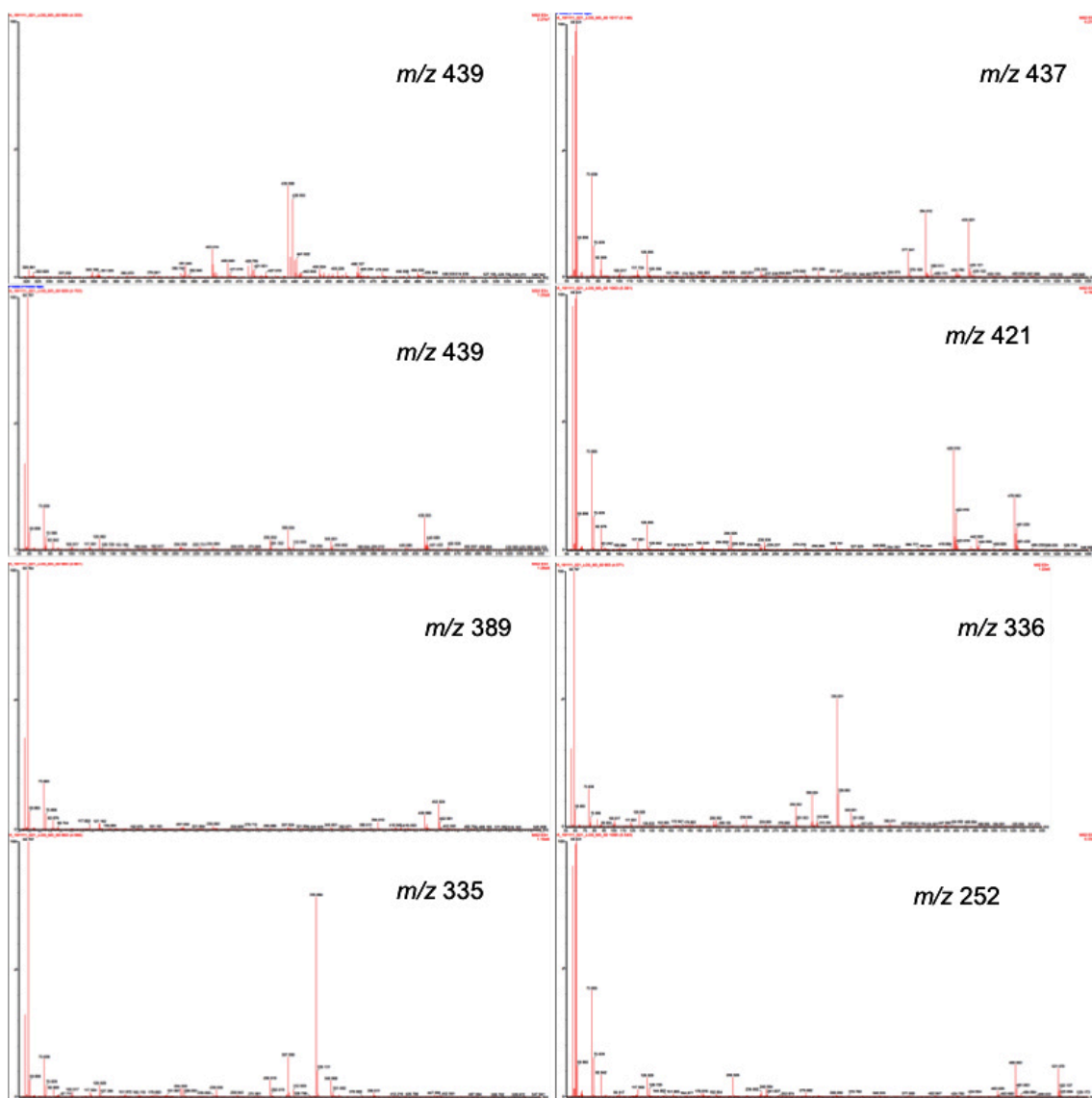




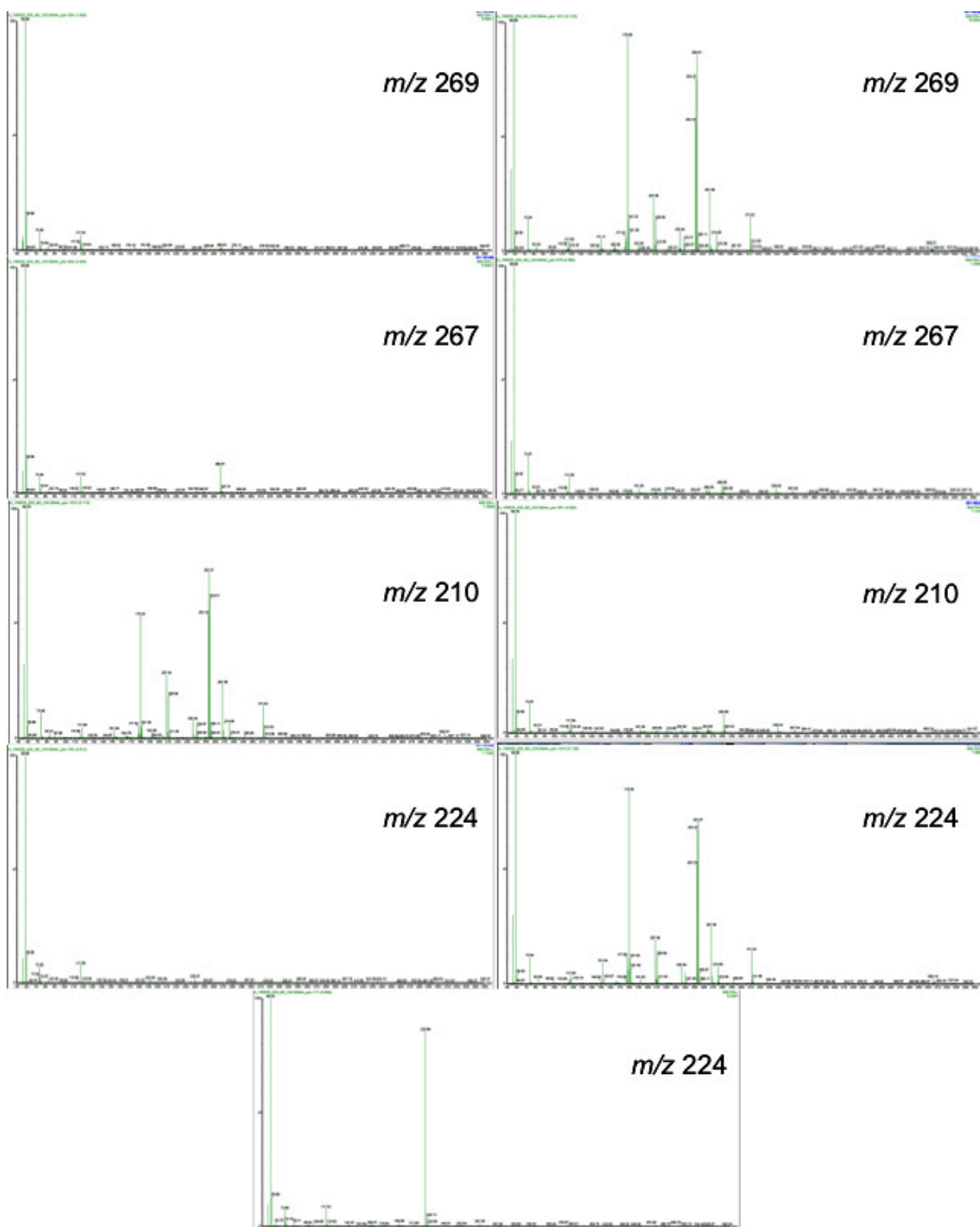
a) Losartán (ZnO)



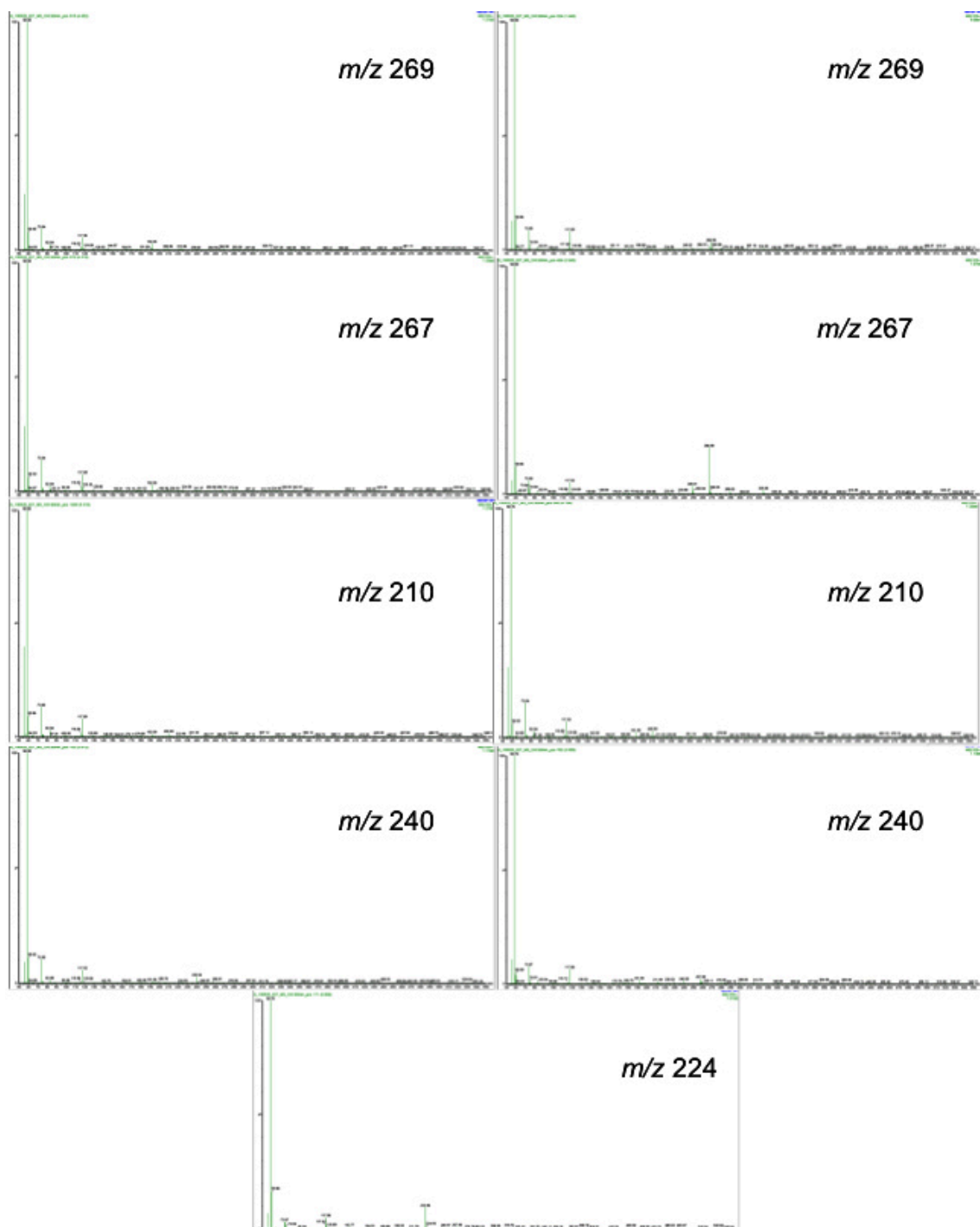
**b) Losartán (ZnO-F11)**



a) Oxcarbazepina (ZnO)



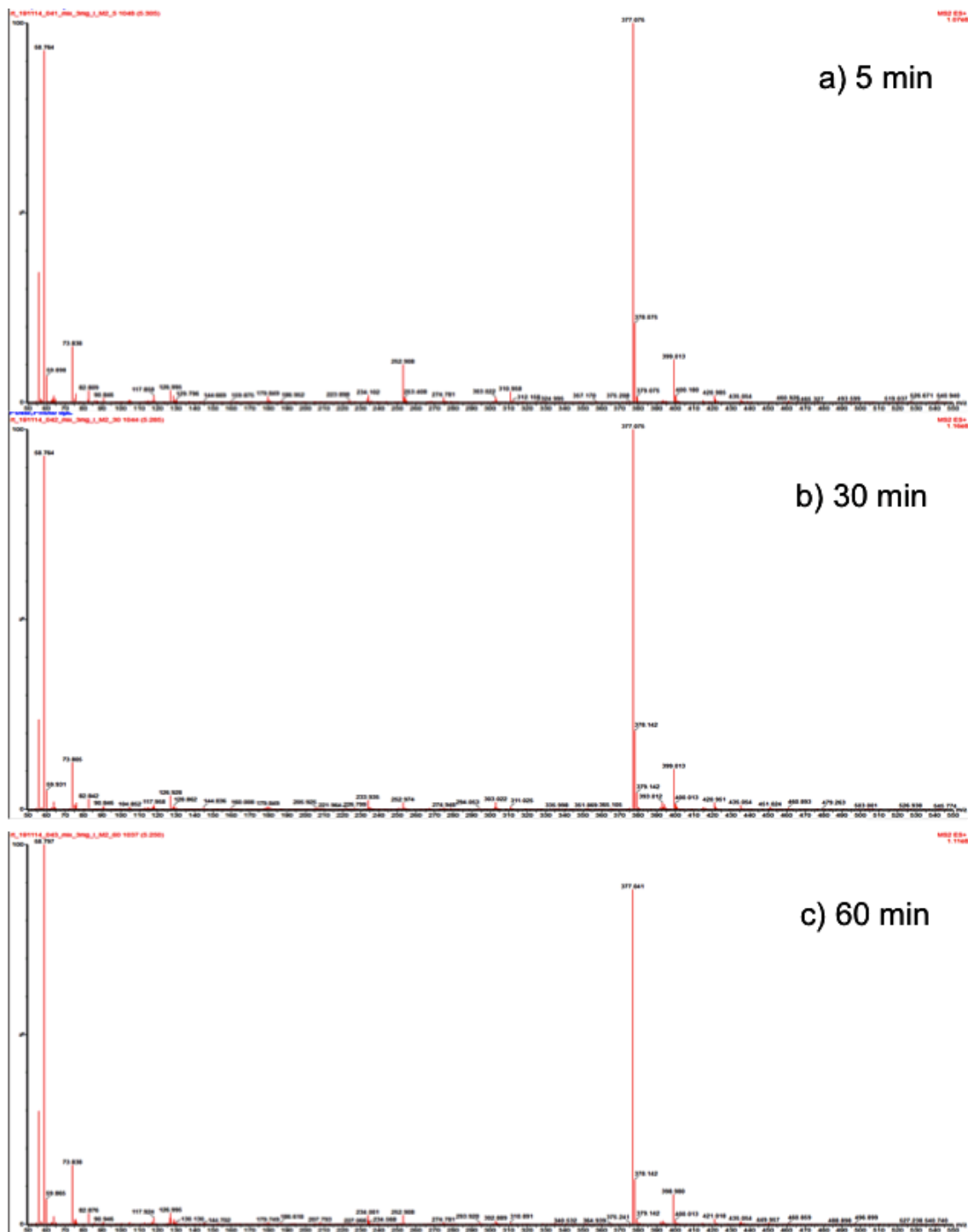
**b) Oxcarbazepina (ZnO-F11)**



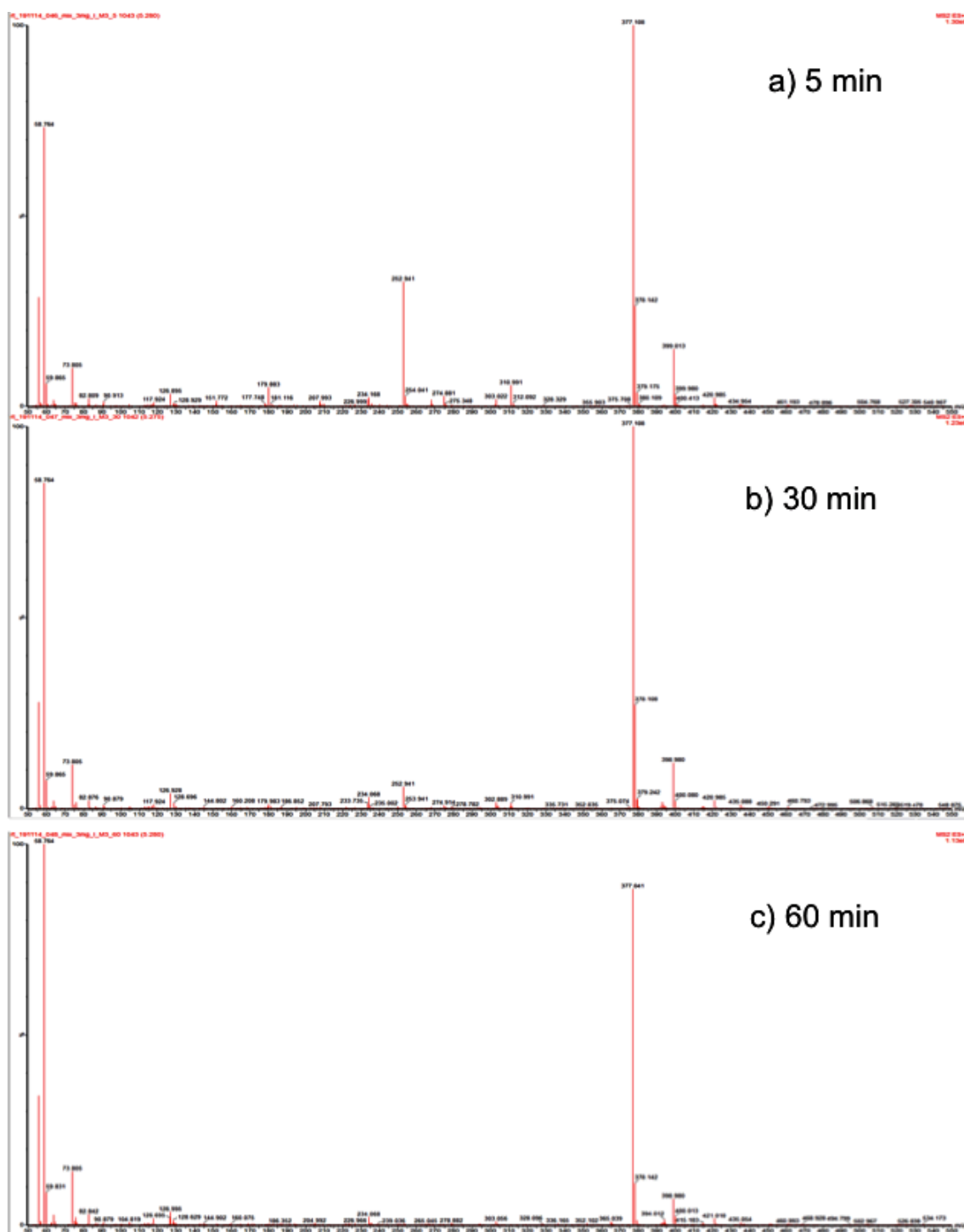
## Anexo F

Espectros de masas de los fármacos durante su degradación fotocatalítica en mezcla al inicio, 5, 30 y 60 min de reacción.

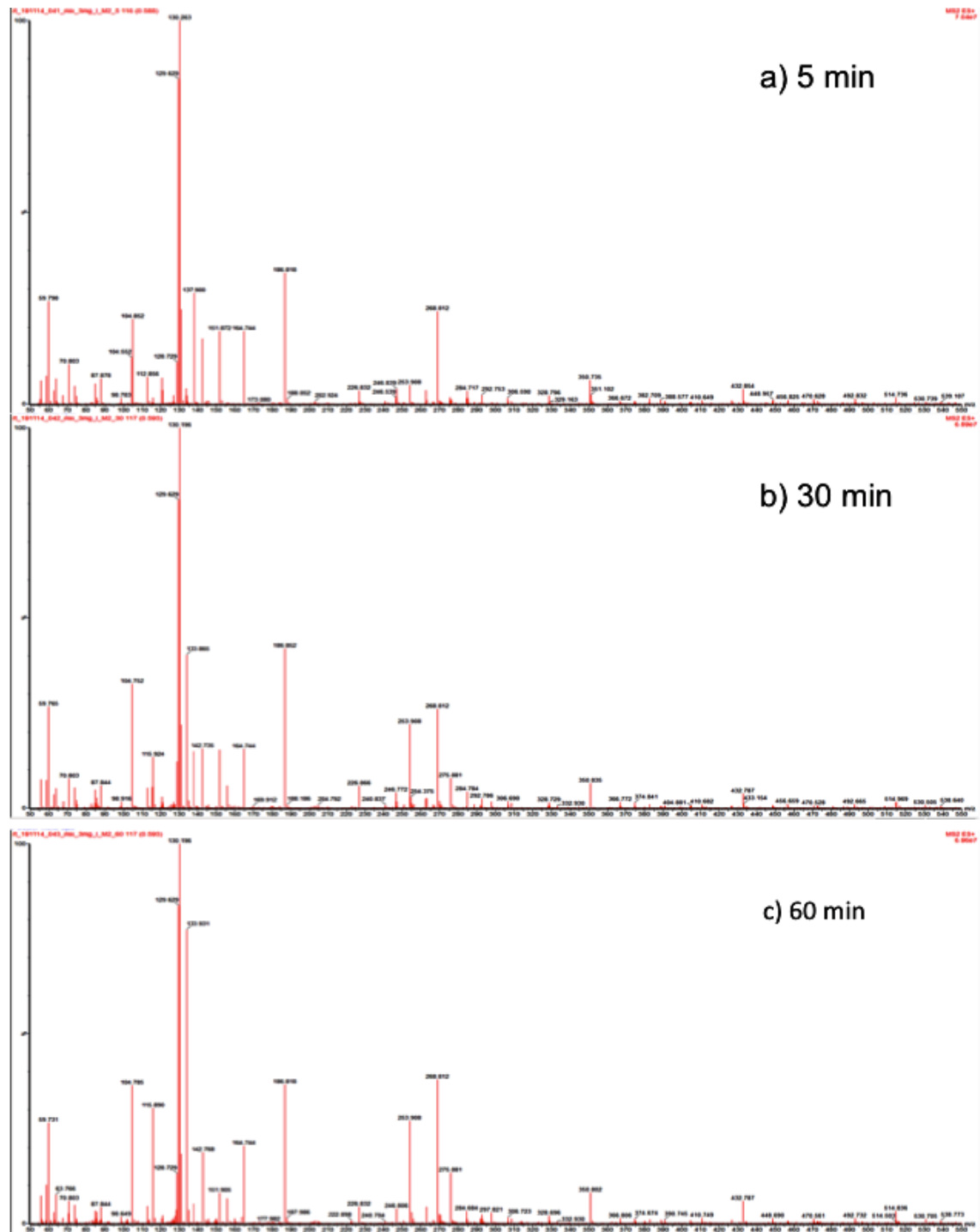
### a) Enalapril (ZnO)



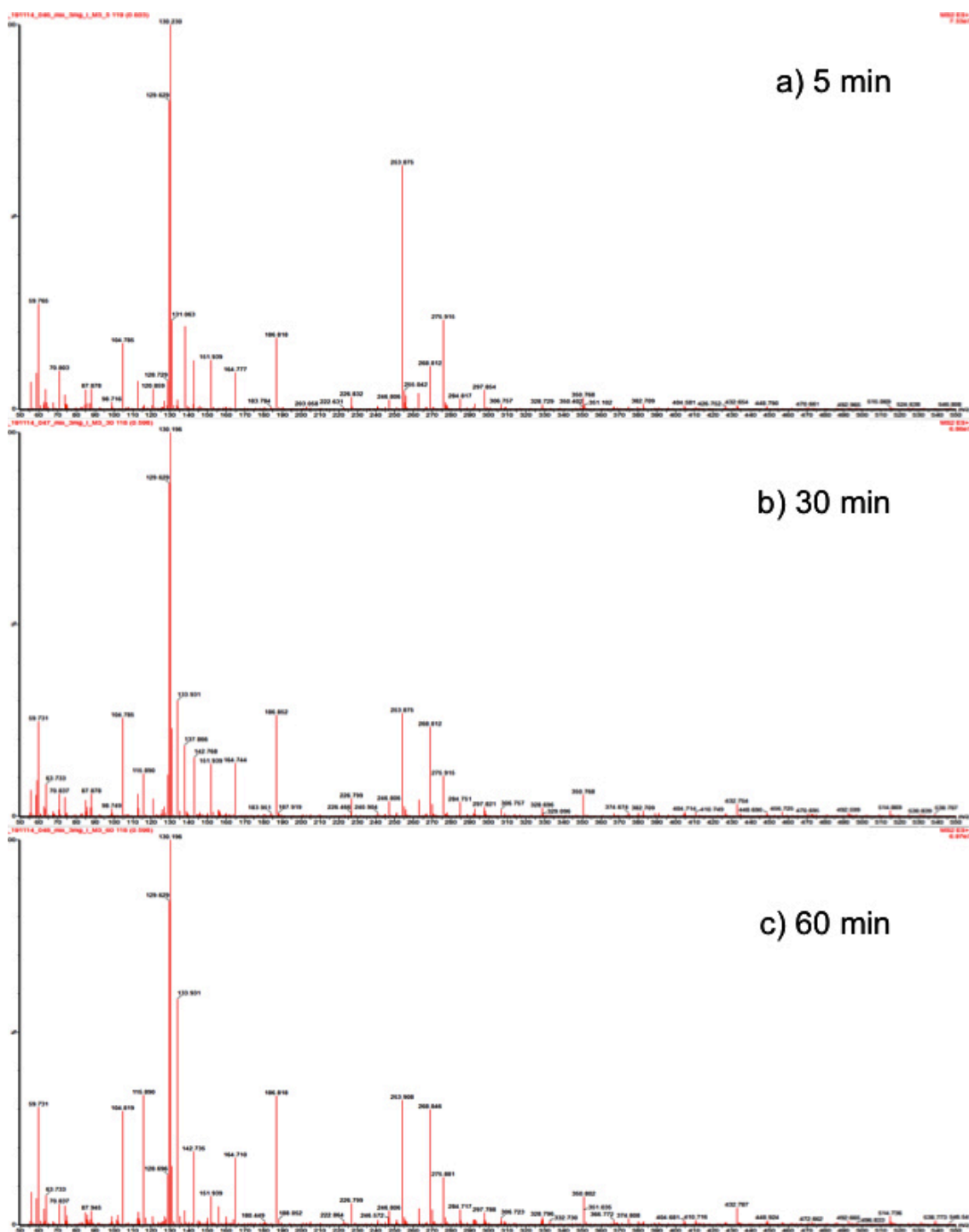
## b) Enalapril (ZnO-F11)



# a) Metformina (ZnO)

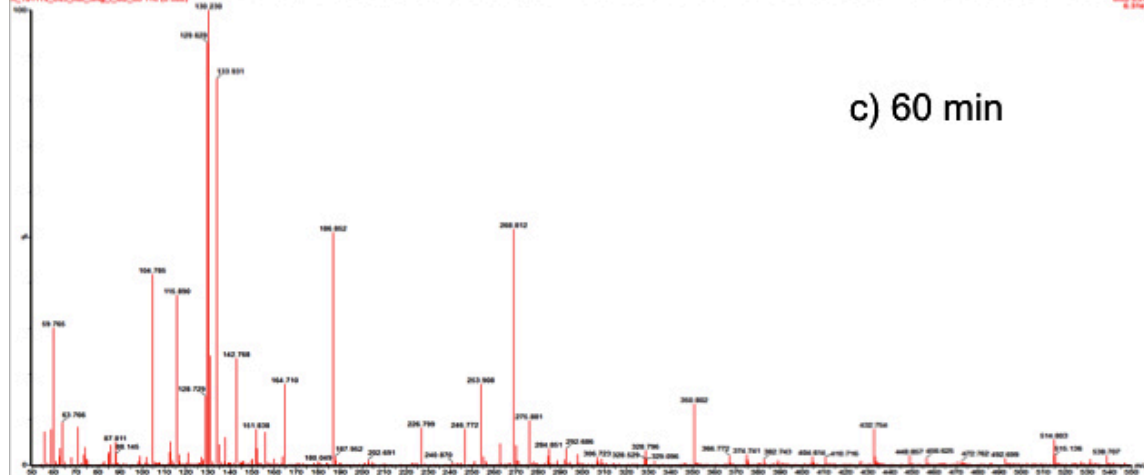
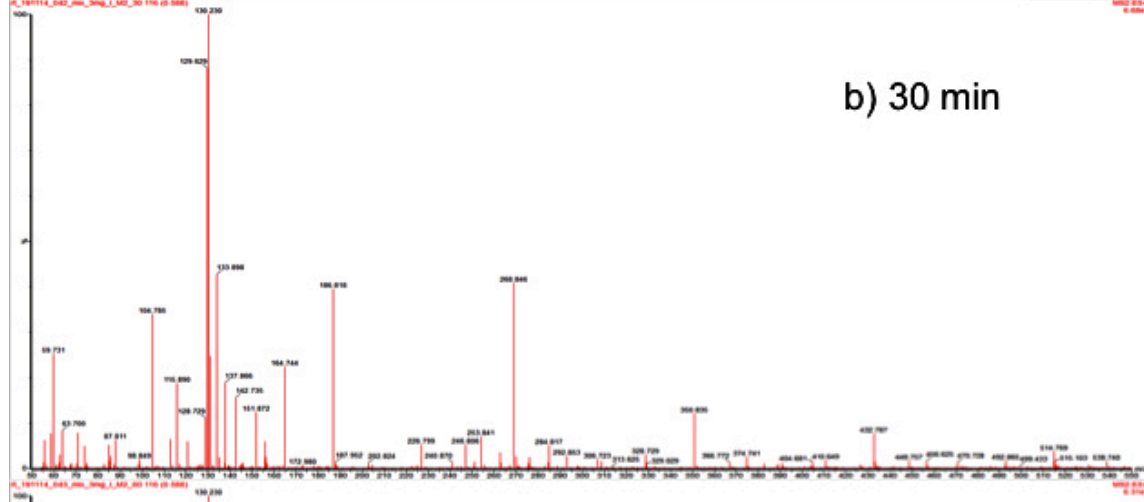
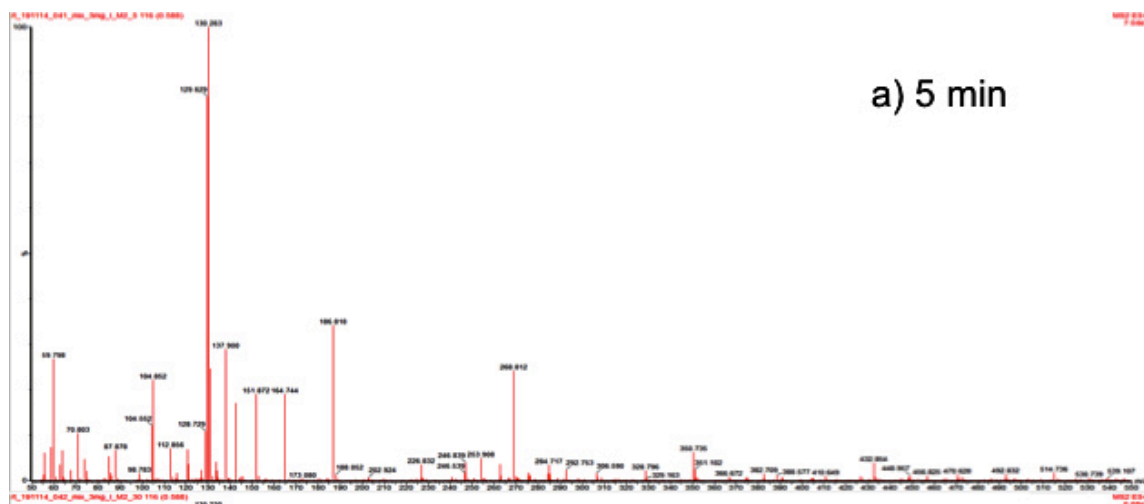


## b) Metformina (ZnO-F11)

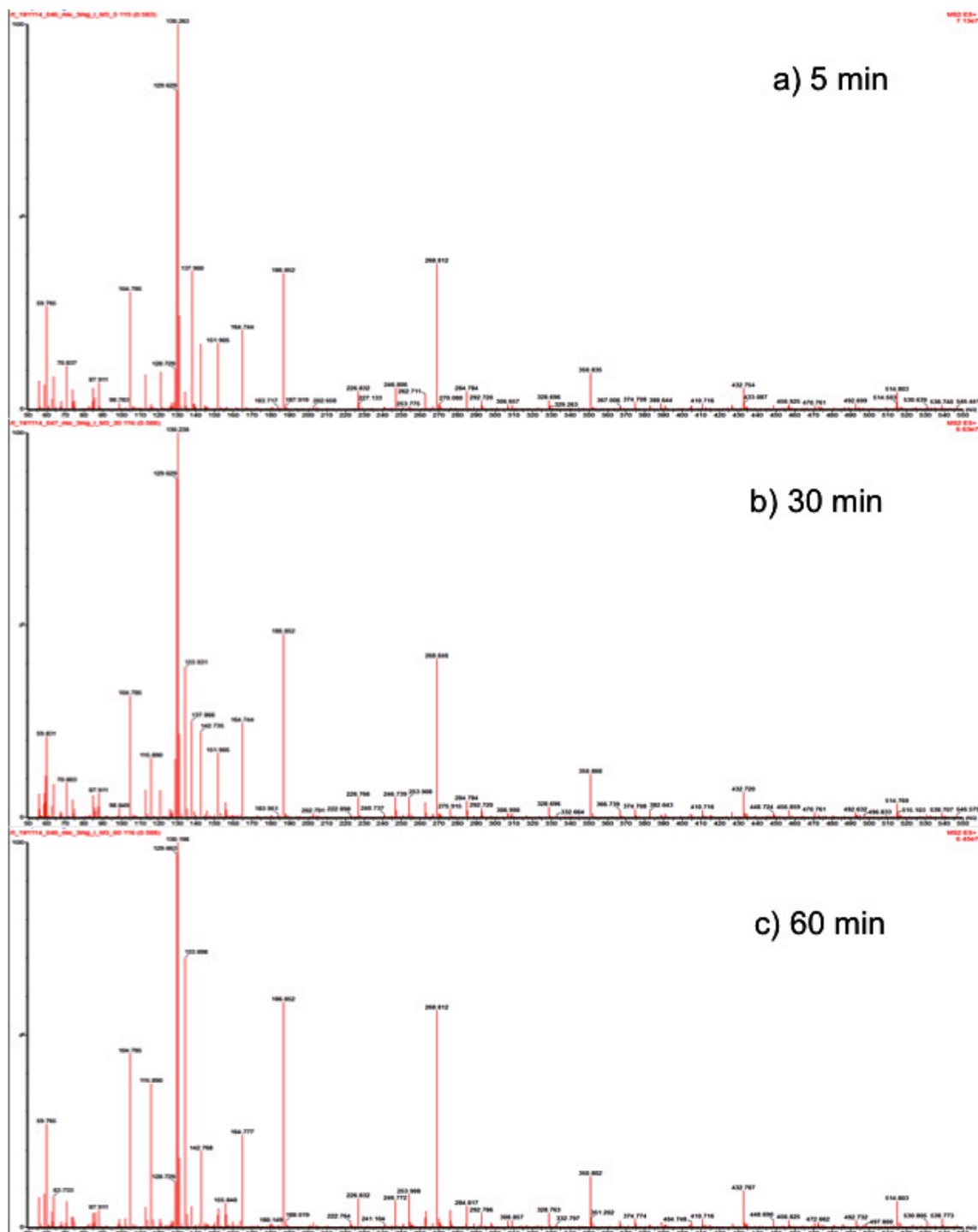




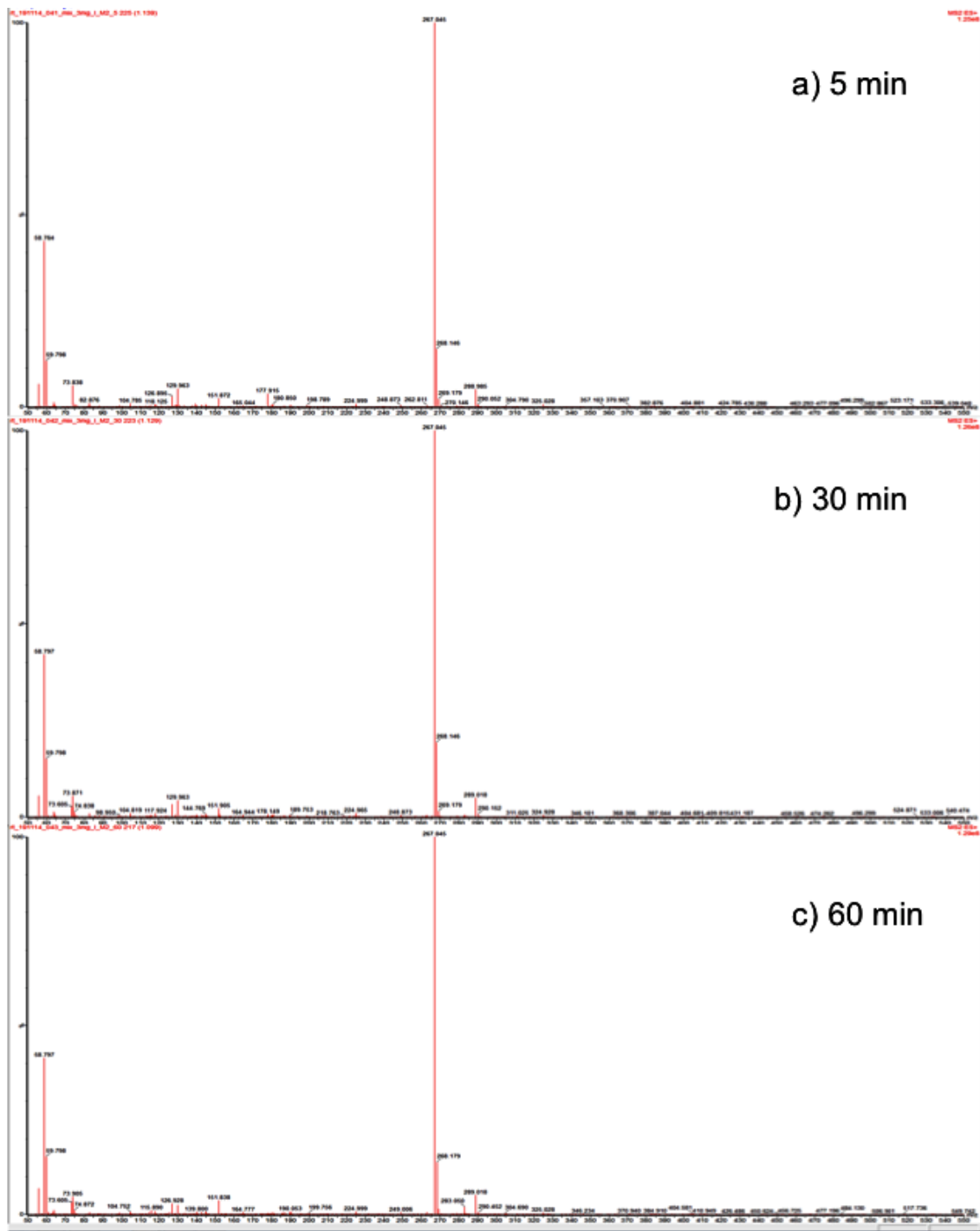
# a) Isoniazida (ZnO)



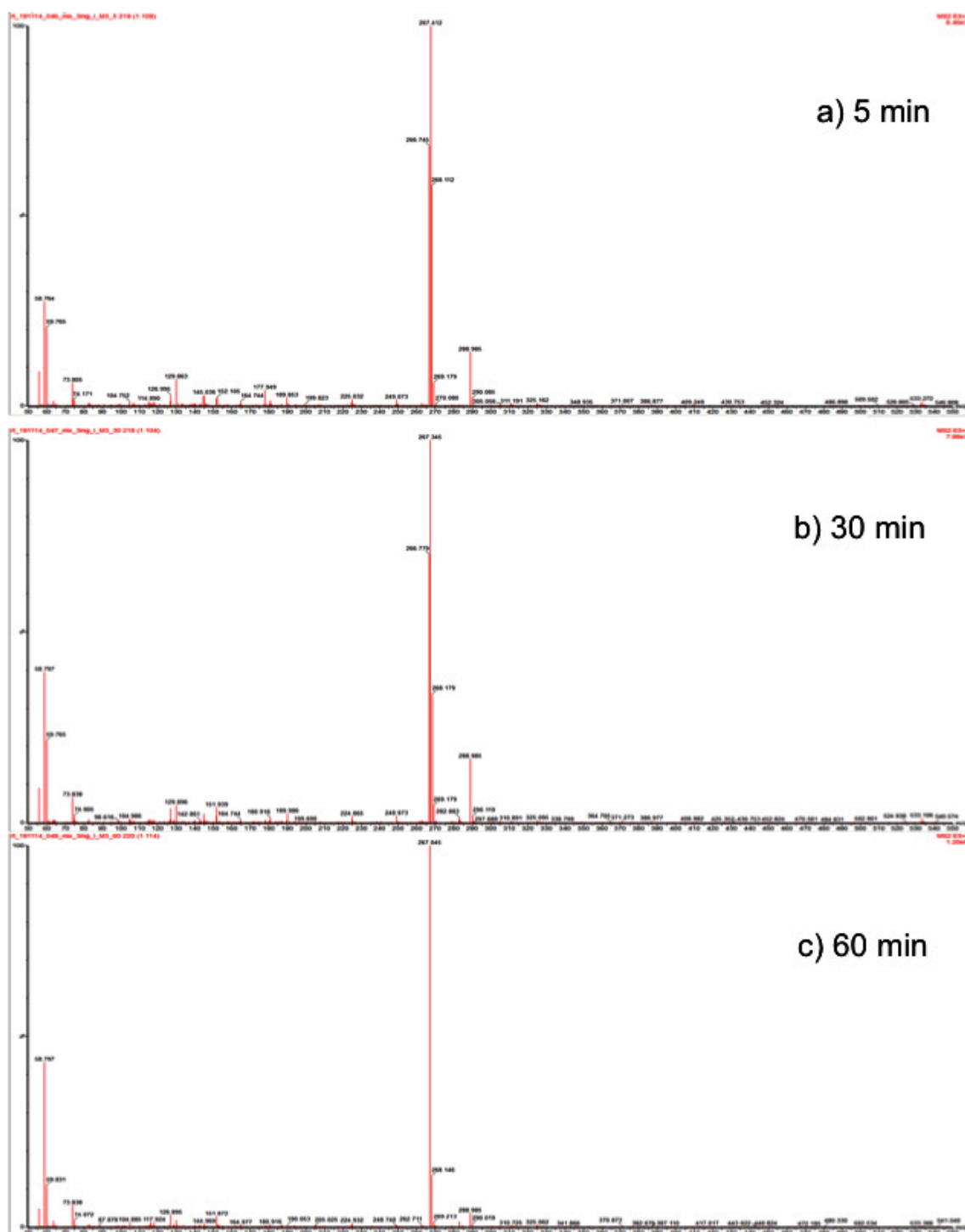
**b) Isoniazida (ZnO-F11)**



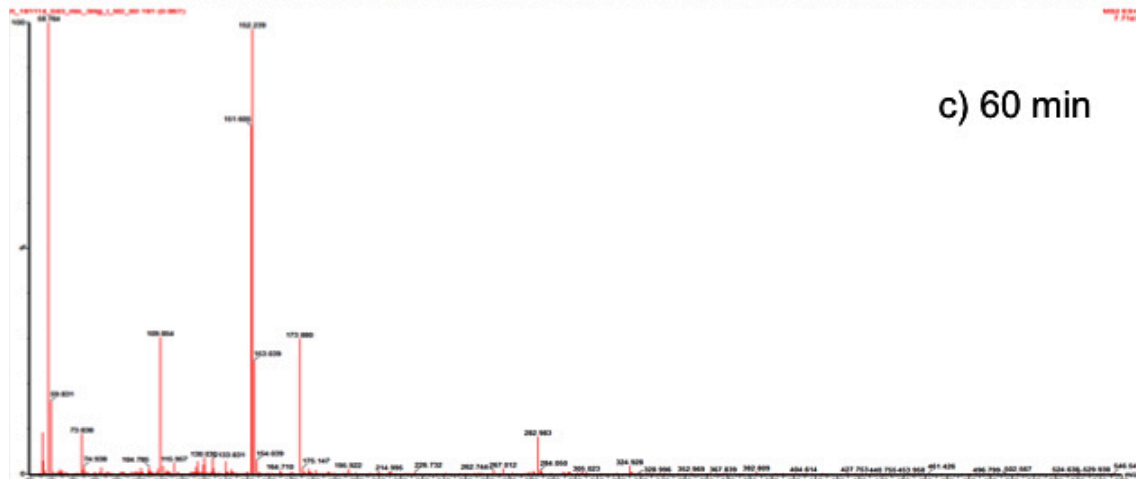
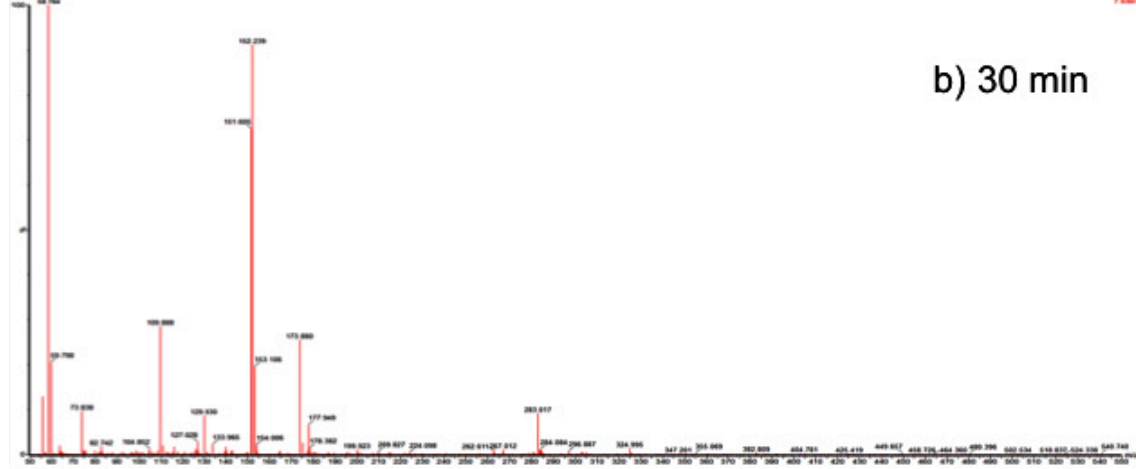
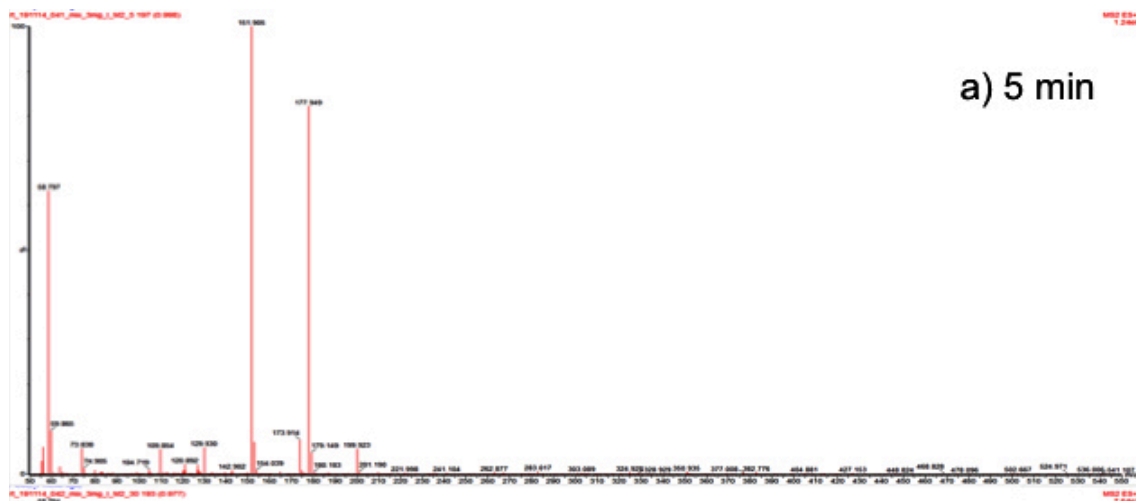
# a) Atenolol (ZnO)



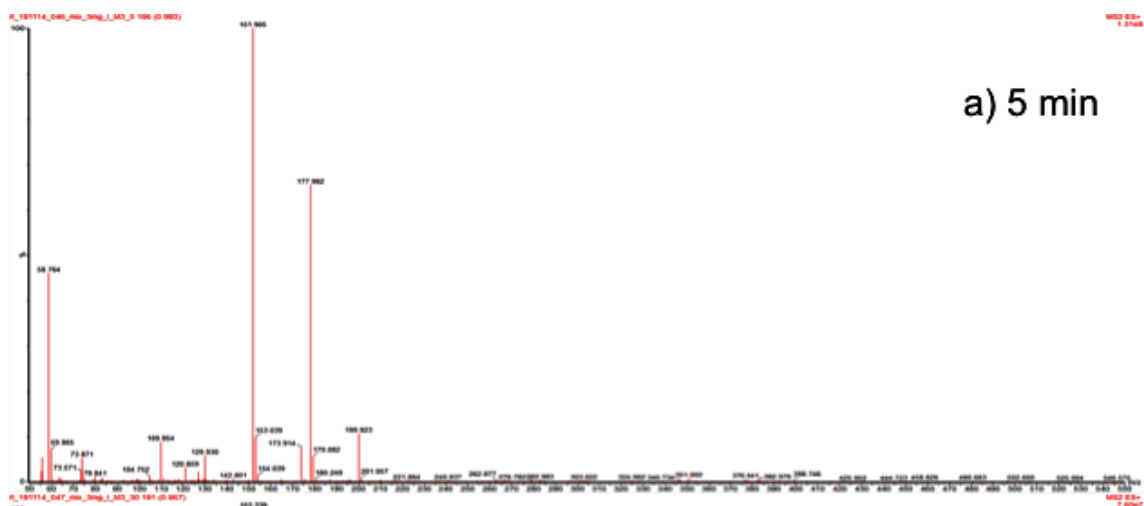
## b) Atenolol (ZnO-F11)



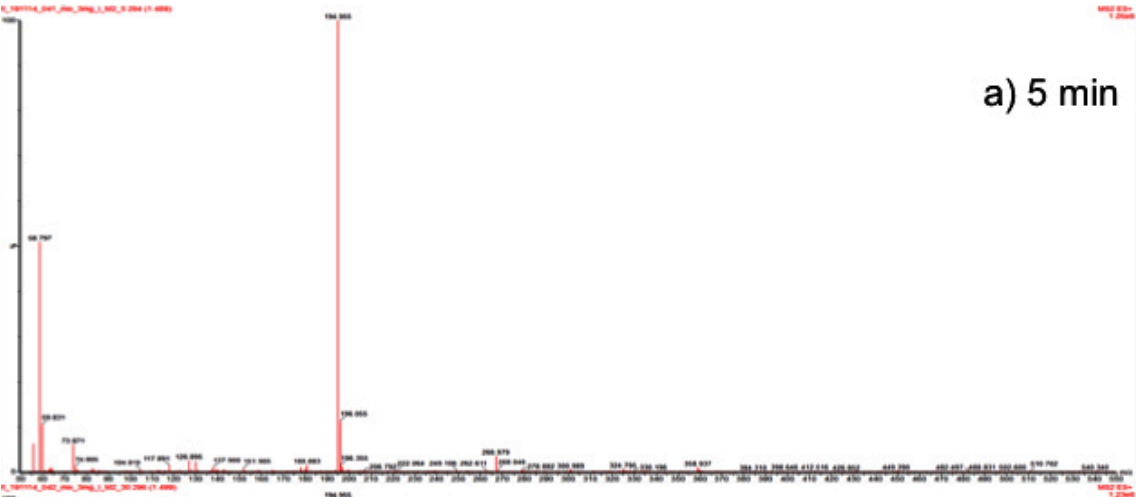
# a) Acetaminofén (ZnO)



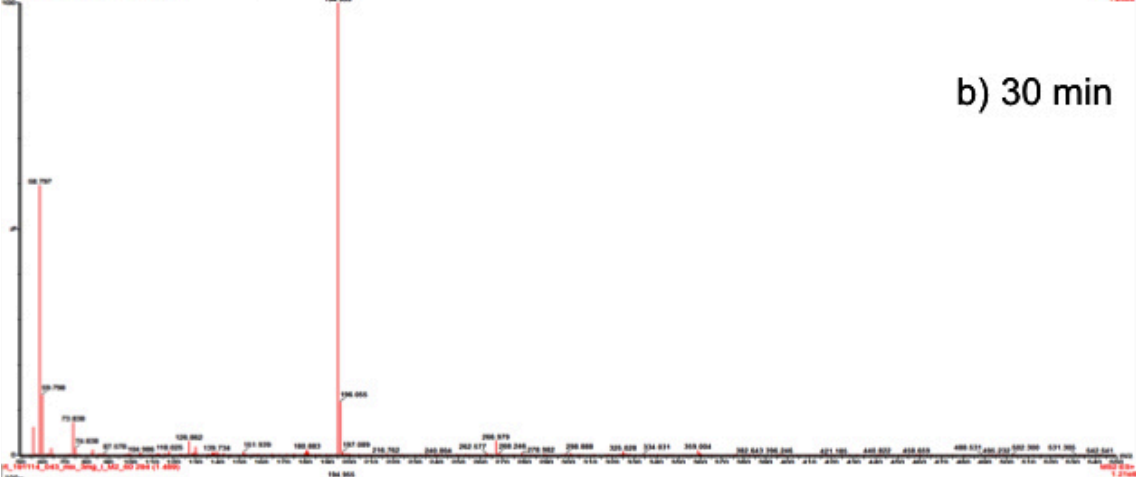
## b) Acetaminofén (ZnO-F11)



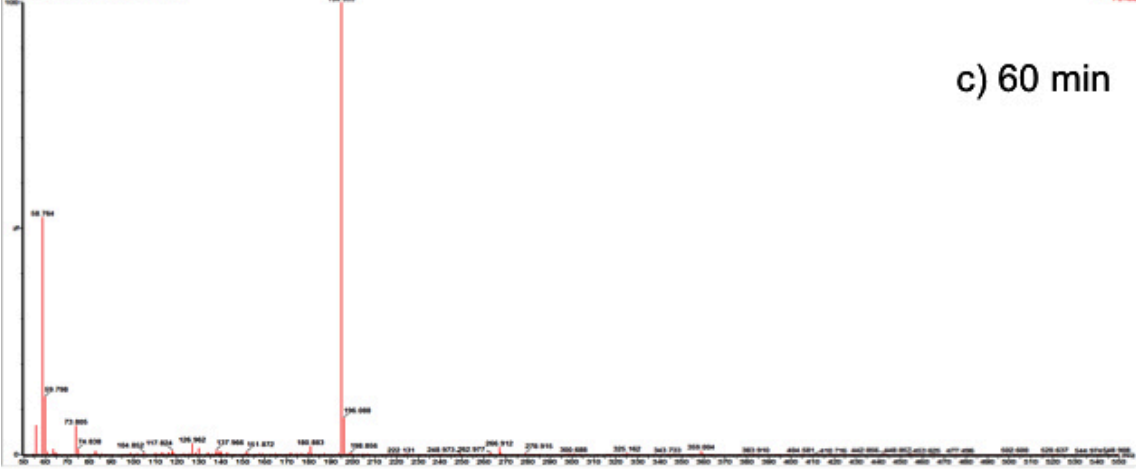
a) Cafeína (ZnO)



a) 5 min

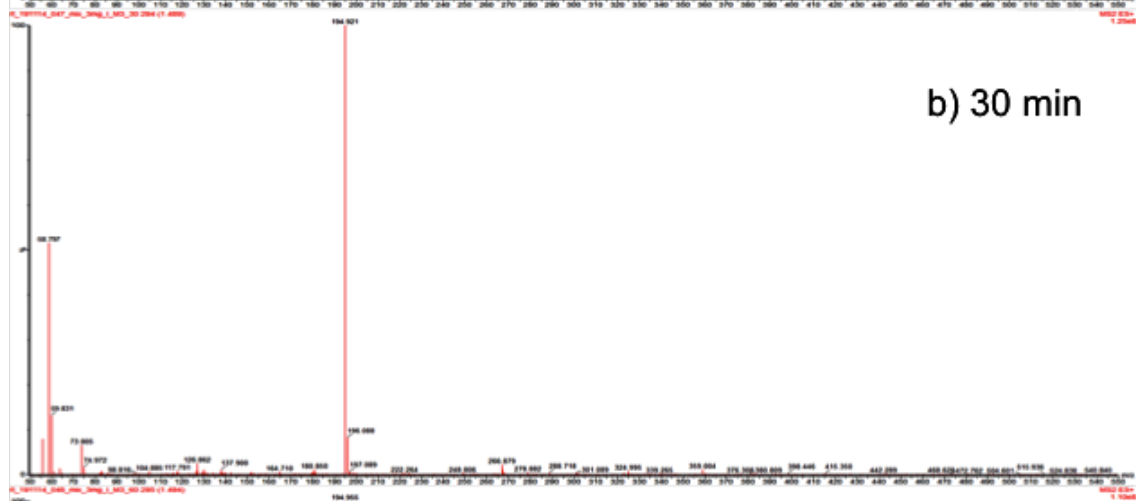
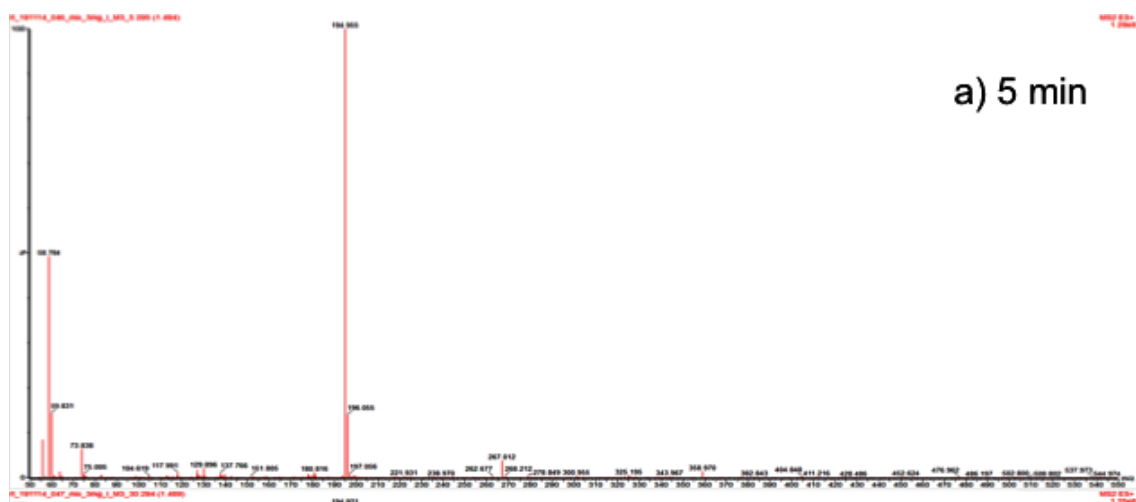


b) 30 min



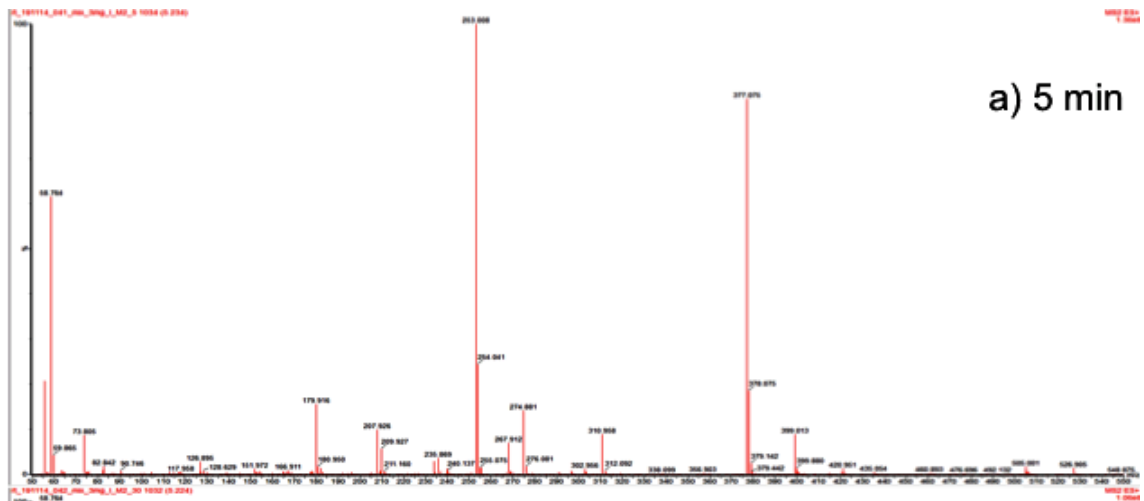
c) 60 min

## b) Cafeína (ZnO-F11)

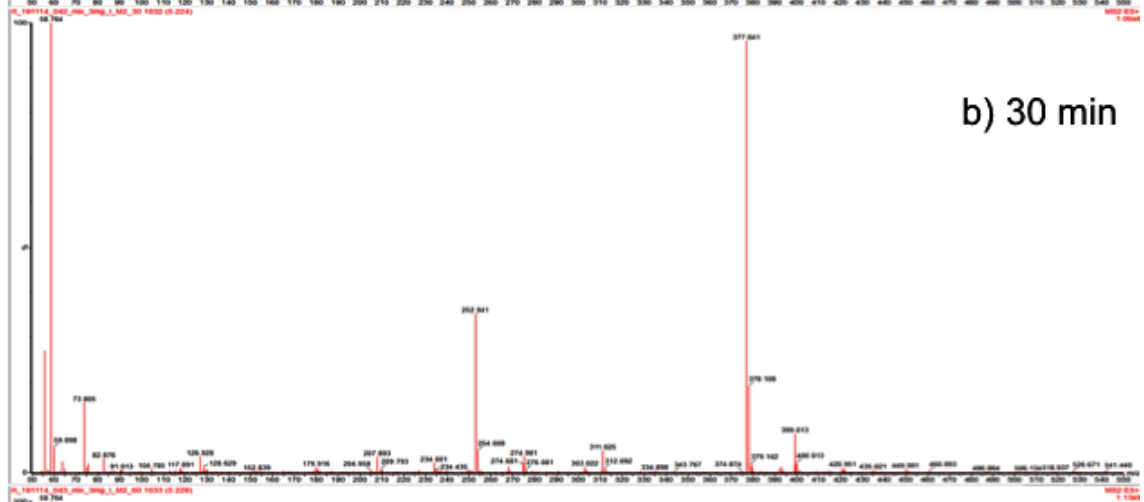




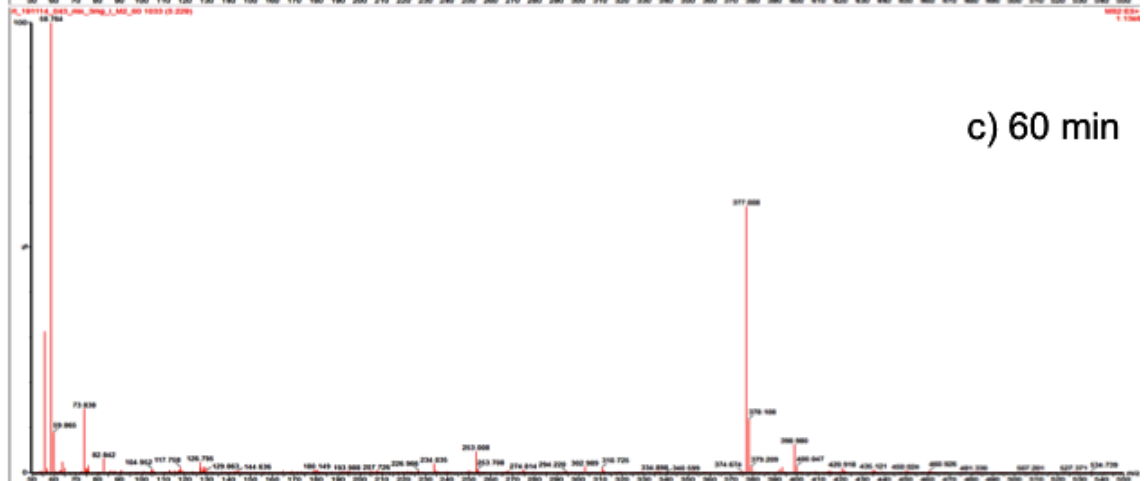
# a) Sulfametoxazol (ZnO)



a) 5 min

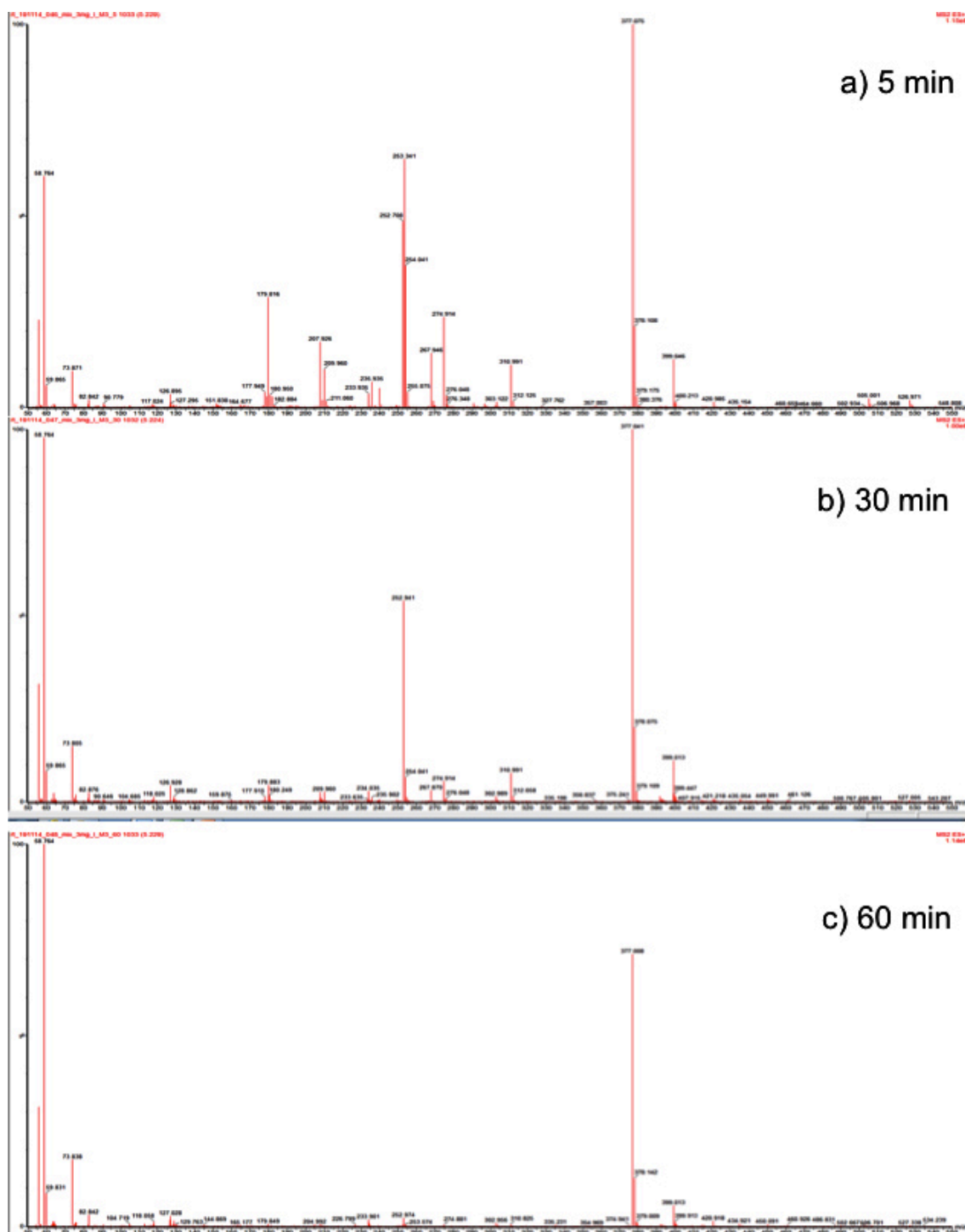


b) 30 min

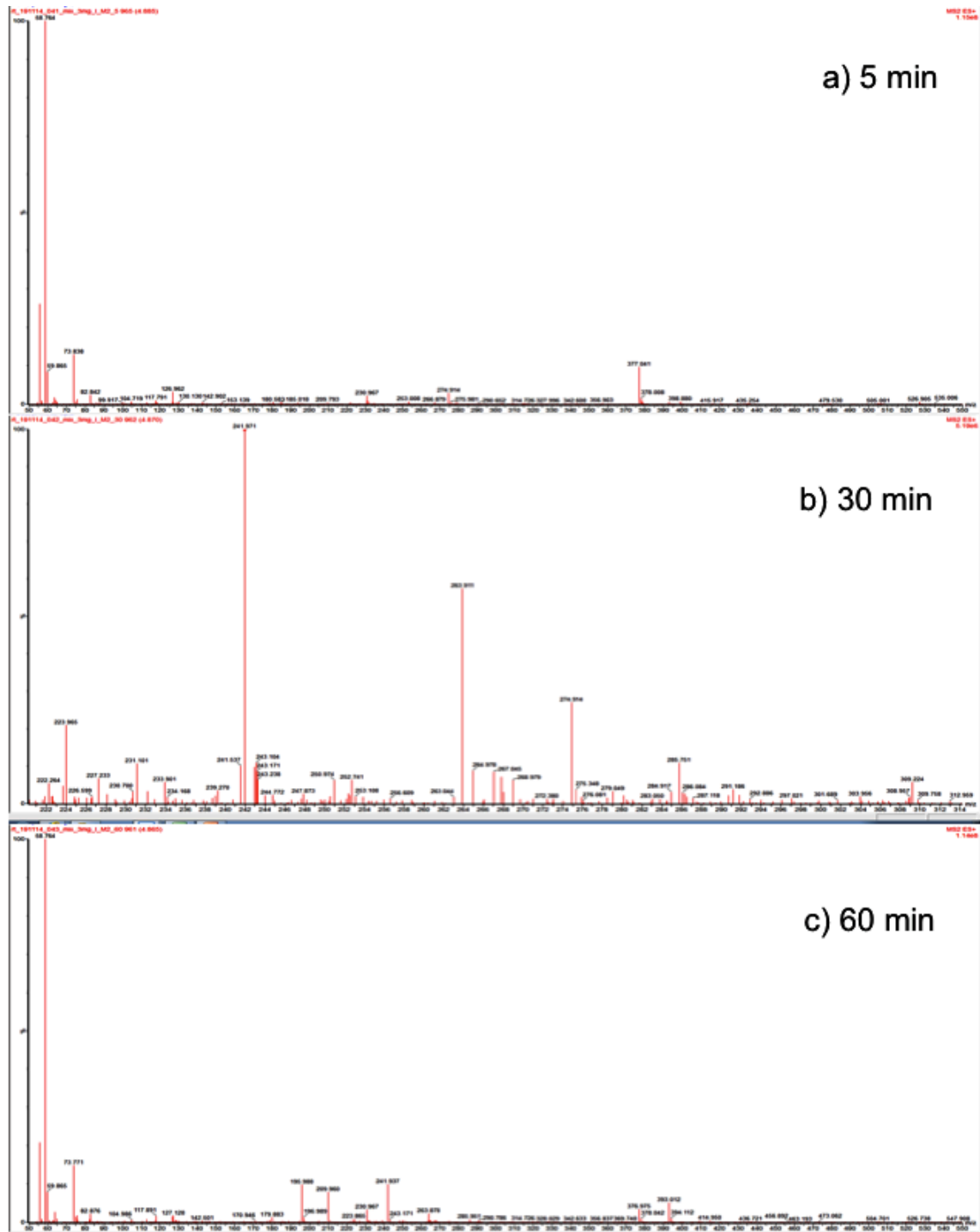


c) 60 min

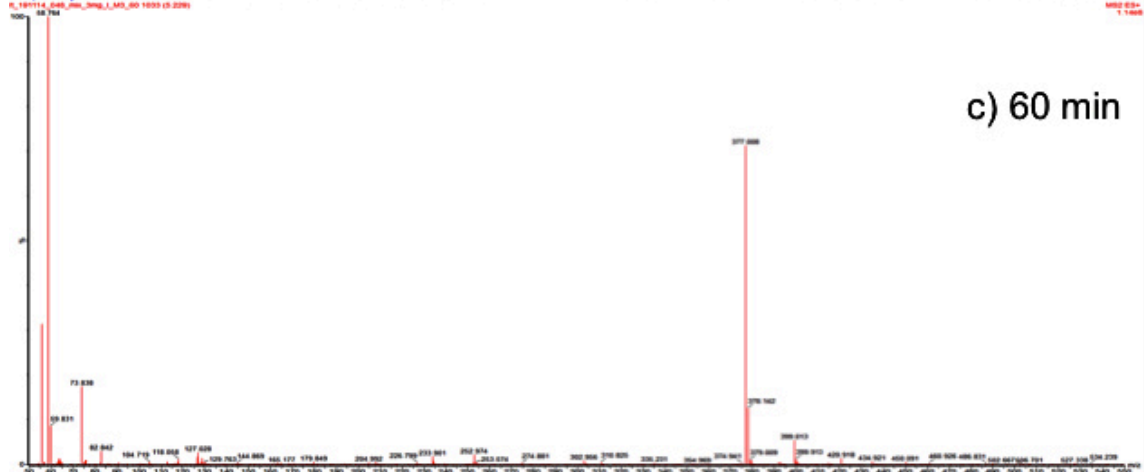
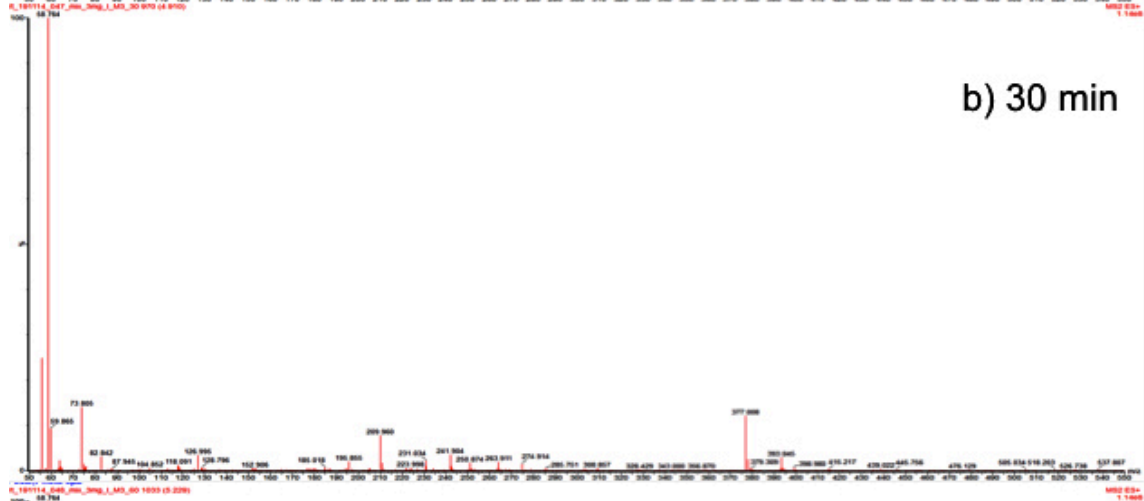
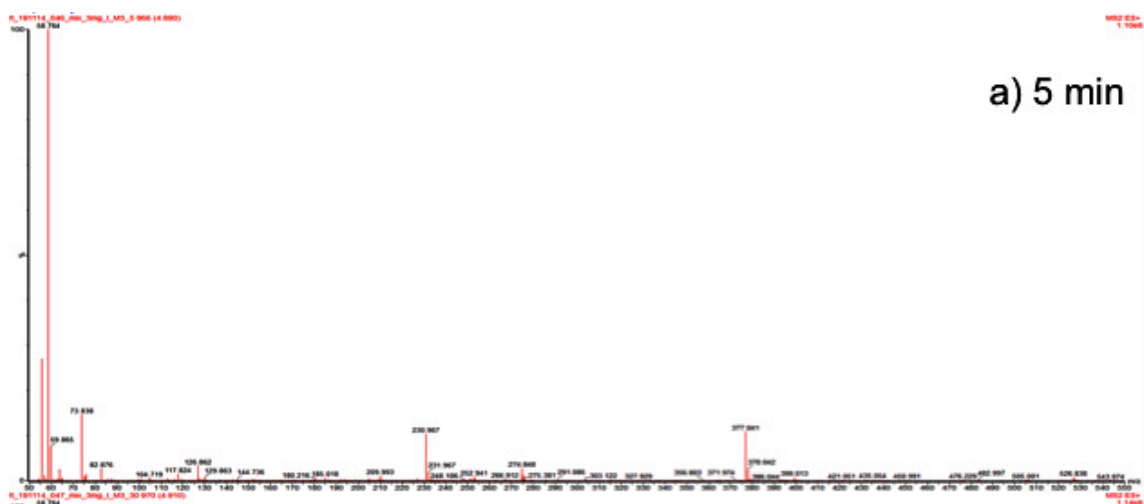
## b) Sulfametoxazol (ZnO-F11)



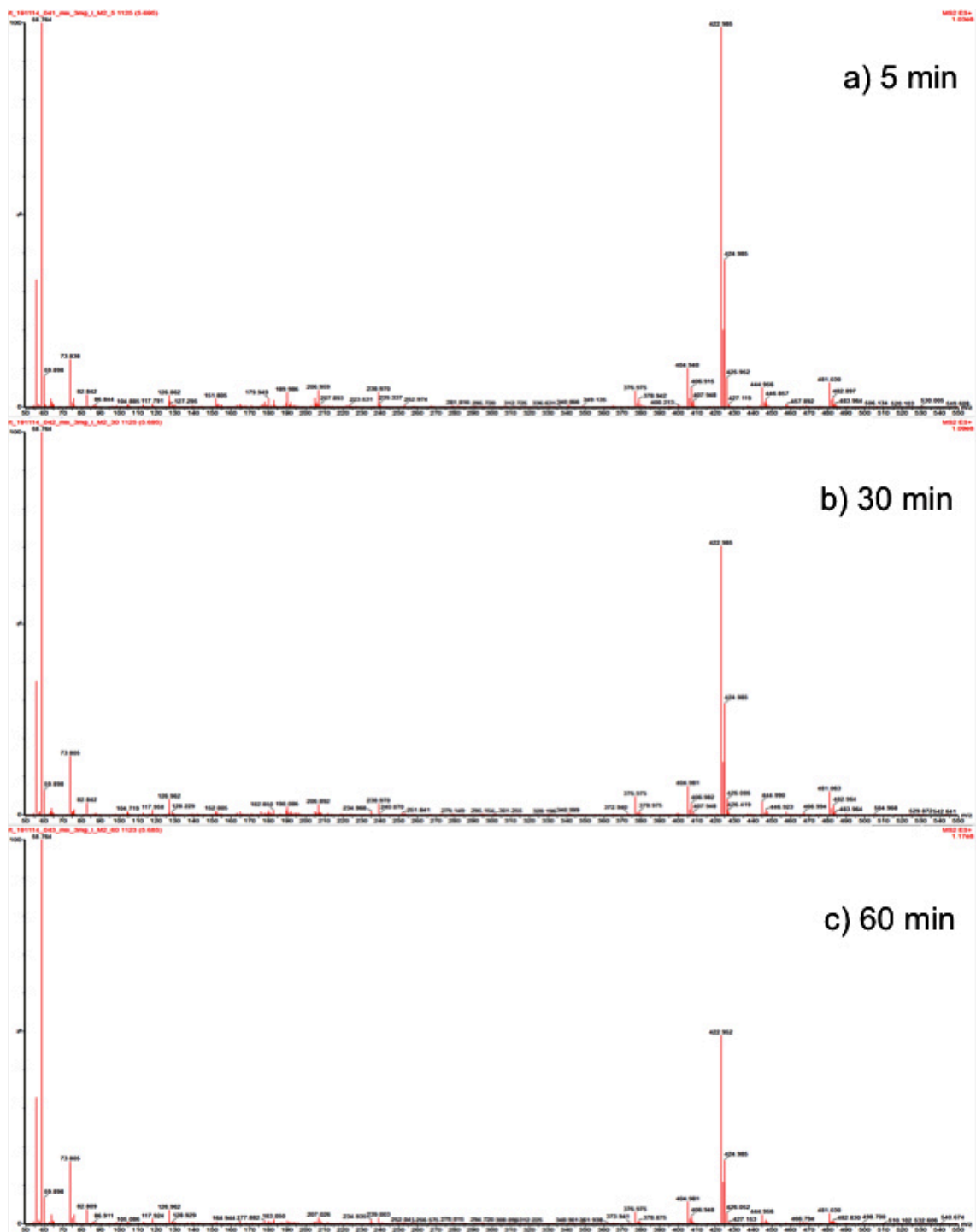
# a) Naproxeno (ZnO)



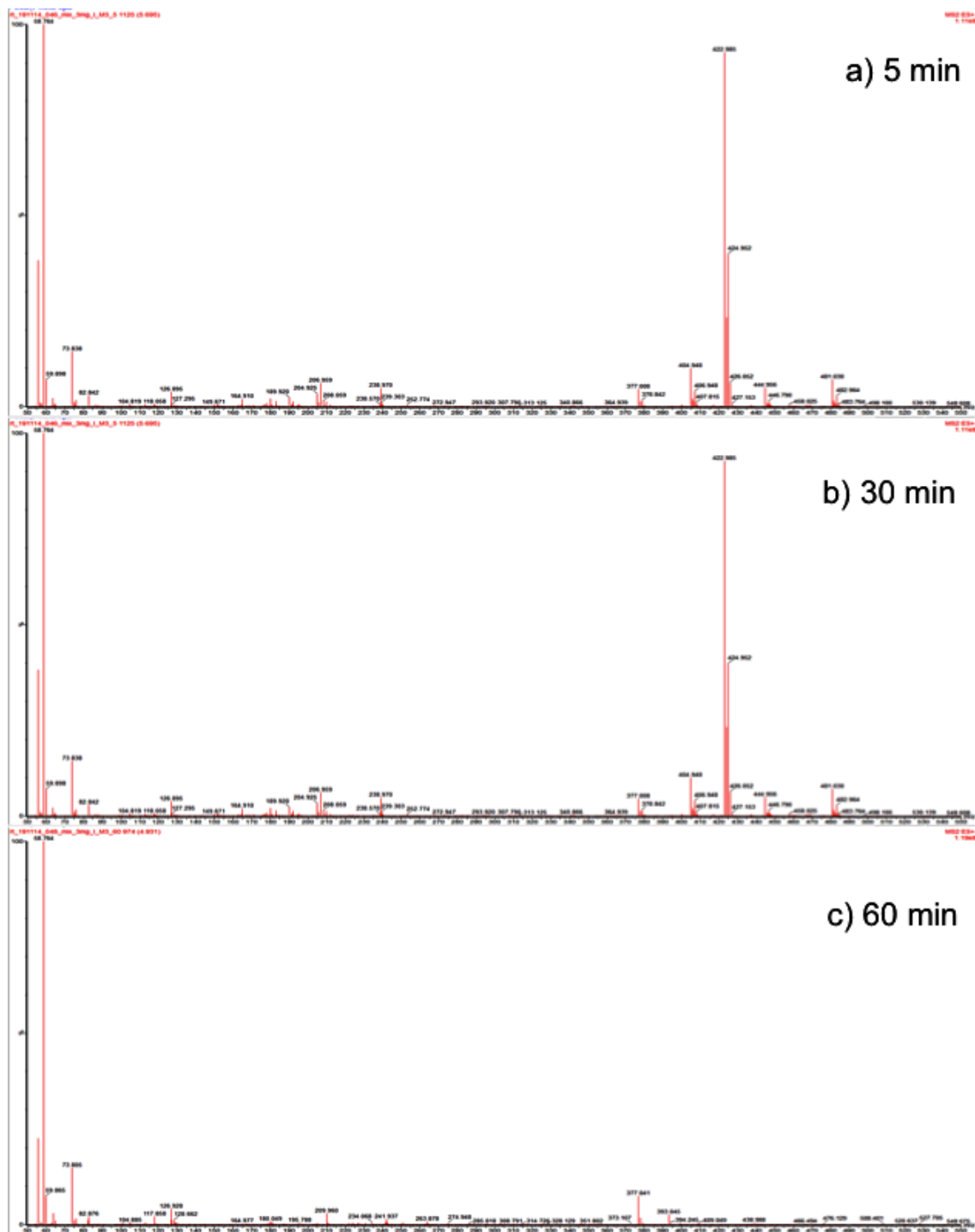
## b) Naproxeno (ZnO-F11)



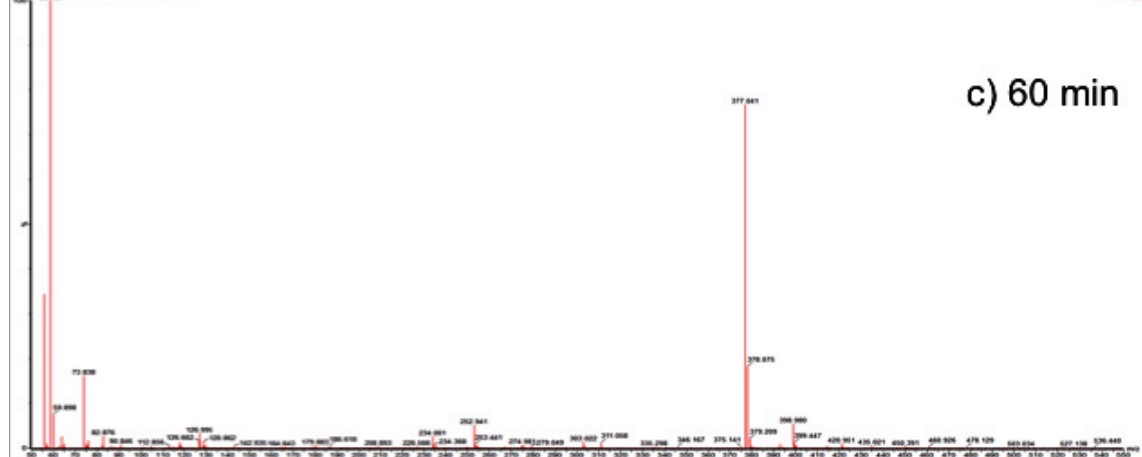
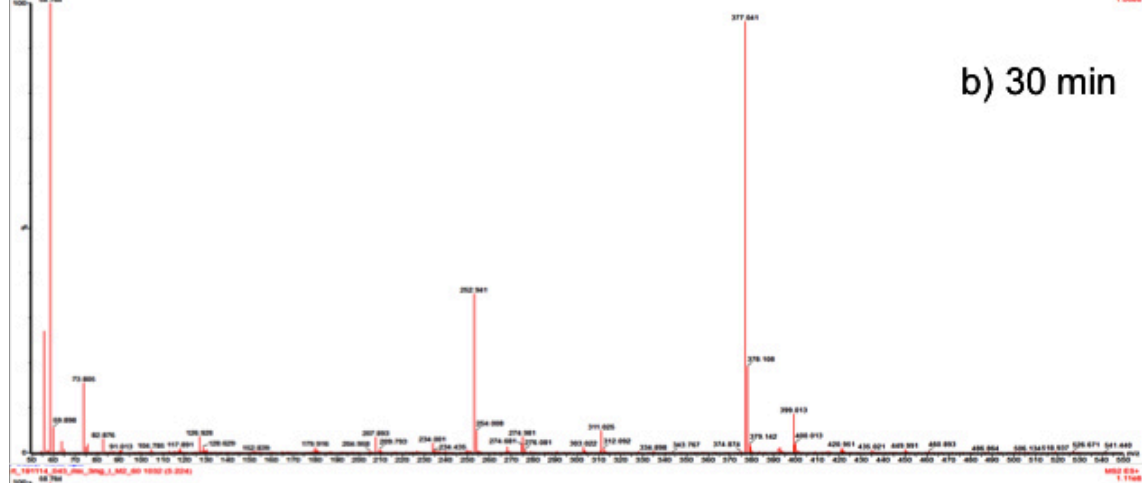
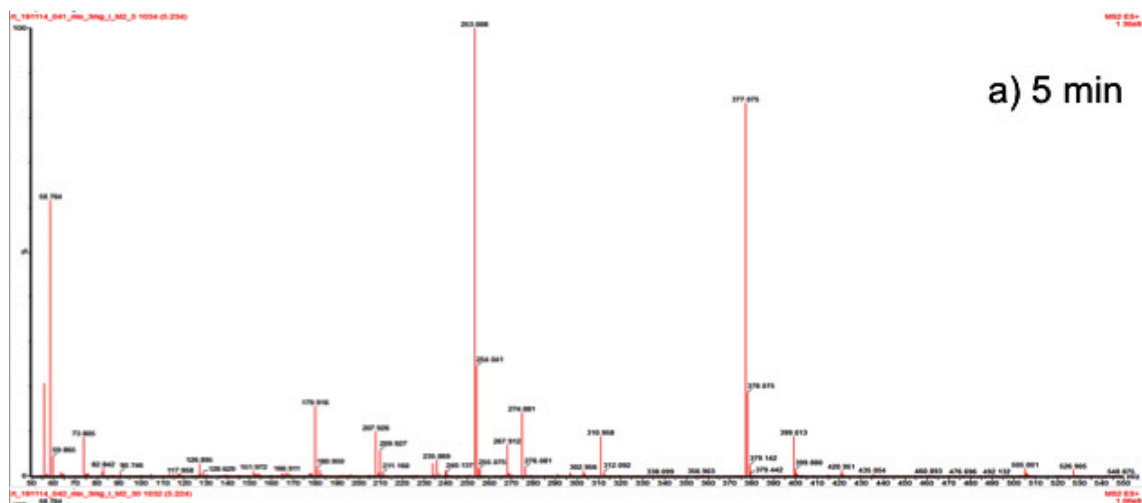
# a) Losartán (ZnO)



## b) Losartán (ZnO-F11)



# a) Oxcarbazepina (ZnO)



## b) Oxcarbazepina (ZnO-F11)

